



Trabajo Fin de Máster

Máster en Ingeniería Informática y Telecomunicación

## **Métodos para la Clasificación Automática de Imágenes de Resonancia Magnética del Cerebro**

Autor:

Gerardo Arturo Peláez Briosó

Tutor:

Manuel Sánchez-Montañés Isla

Escuela Politécnica Superior - Instituto de Investigaciones Biomédicas

Universidad Autónoma de Madrid

Madrid, Febrero 2014

## AGRADECIMIENTOS

*A todos los que me han ayudado de alguna manera va dedicado este trabajo. En especial a:*

*Los profesores Manuel Sánchez-Montañés Isla y Sebastián Cerdán García-Esteller por su apoyo y guía durante este trabajo.*

*Mis profesores del Master de Ingeniería en Informática y Telecomunicación.*

*Mis compañeros-amigos del Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” (IIB) CSIC/UAM, por sus colaboraciones y ser un maravillo grupo de trabajo en el que me he sentido muy agradecido por formar parte. En especial a las investigadoras Blanca Lizarbe y Alexandra Borges, por compartir conmigo sus datos.*

*Mis amigos, en especial a Ania por toda su ayuda.*

*Mi familia.*

*A todos, muchas gracias*

## RESUMEN

Las imágenes digitales adquiridas como resultado de la Resonancia Magnética son ampliamente utilizadas para diagnosticar, estudiar y pronosticar la evolución y respuesta al tratamiento de una gran variedad de patologías.

La interpretación adecuada de estas imágenes requiere un extenso y complejo análisis asociado que involucra numerosas técnicas informáticas. En la práctica, las principales dificultades para clasificar las Imágenes de Resonancia Magnética (IRM) utilizando métodos de Aprendizaje Automático son el extenso volumen de información asociada a este formato, el ruido intrínseco y la normalmente escasa cantidad de sujetos presentes en las investigaciones, lo que dificulta notablemente su procesamiento.

Este trabajo analiza el comportamiento en situaciones reales de las técnicas más utilizadas en el estado del arte para la clasificación automática de IRM cerebrales como Discriminante Lineal, Redes Neuronales y Maquina de Vectores de Soporte, así como la influencia de distintos pre-procesamientos de la imagen (alineamiento, recorte de la imagen, extracción de ROIs) en el resultado de la clasificación. Además, se investigan adicionalmente otros factores importantes, como el uso de diferentes tipos de imágenes de Resonancia Magnética (T2 y Difusión) y la incorporación adicional de sujetos de control al entrenamiento. Con este fin se han utilizado las bases de datos de activación cerebral por apetito y cáncer proporcionadas por el Laboratorio de Imagen y Espectroscopia por Resonancia Magnética del Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (IIB) CSIC/UAM, en Madrid, España. El objetivo general de este estudio es detectar qué tipo de pre-procesamiento y qué algoritmos de clasificación proporcionan mejor clasificación automática.

Los resultados obtenidos muestran como mejor secuencia de procesamiento; el alineamiento con recorte y la reducción dimensional, previo a la clasificación utilizando SVM (Maquina de Vectores de Soporte, Support Vector Machine).

**Palabras claves:** Alineamiento o Registro de Imágenes, Análisis de los Componentes Principales (ACP), Aprendizaje Automático (AA), Cáncer, Extracción de Regiones de Interés (ROI), Imágenes de Resonancia Magnética (IRM), Métodos de clasificación automática (Maquinas de Vectores de Soporte SVM, Redes Neuronales Artificiales RNA, Análisis del Discriminante AD), Obesidad.

## ABSTRACT

Digital images acquired in Magnetic Resonance Imaging (MRI) are widely used to diagnose, study and predict the evolution and response to treatment of a variety of important pathologies.

Adequate interpretation of these images requires an extensive and complex associated analysis involving numerous computer techniques. In practice, the main difficulties to classify MRI using machine learning methods are the large volume of information associated to this format, the intrinsic noise and the reduced number of subjects normally present in real research conditions, two circumstances resulting in remarkably difficult data processing.

In this work we systematically investigate the performance in real conditions of the most widely used techniques in automatic classification of brain MRI scans, as Discriminant Analysis (DA), Artificial Neural Networks (ANN) and Support Vector Machine (SVM), as well as the influence of different pre-processing methods of the image (alignment, image cropping, removing ROIs) in the results of the classification. In addition, we further investigate other important factors such as the use of different types of magnetic resonance images (T2w and Diffusion) or the incorporation of additional control subjects when training the classifier. We used two different databases of MRI (cerebral activation by appetite, and response of brain tumours to treatment), both provided by the Laboratory of Imaging and Spectroscopy by Magnetic Resonance Spectroscopy at the Institute of Biomedical Research Alberto Sols (IIB) CSIC / UAM, Madrid, Spain. The main goal of the study is to identify which pre-processing strategies and classification algorithms provide better automatic classification results.

Results show as best processing sequence, alignment with clipping and dimensional reduction prior to classification using SVM (Support Vector Machine).

**Keywords:** Alignment or Image Registration, Cancer, Extraction of Regions of Interest (ROI), , Magnetic Resonance Imaging (MRI), Machine Learning (ML), Methods of automatic classification (Support Vector Machines SVM, Artificial Neural Networks ANN, Discriminant Analysis DA), Obesity, Principal Component Analysis (PCA).

## ÍNDICE

### Contenido

INTRODUCCIÓN .....	1
CAPÍTULO 1 Estado del Arte: Clasificación Automática de IRM .....	4
1.1 Introducción .....	4
1.2 Imágenes de Resonancia Magnética (IRM) .....	4
1.3 Clasificación Automática de IRM .....	6
1.4 Clasificación automática en IRM: Estado del Arte .....	7
1.4.1 Características de las bases de datos de IRM .....	7
1.4.2 Preparación de las bases de datos .....	9
1.4.3 Métodos de Clasificación Automática en IRMs .....	10
1.4.4 Statistical Parametric Mapping: El software más empleado para analizar IRM cerebrales .....	12
1.5 Conclusiones .....	14
CAPITULO 2 Métodos aplicados .....	18
2.1 Introducción .....	18
2.2 Descripción de los datos empleados .....	18
2.2.1 IRM cerebrales del estudio: Modelos de difusión del agua cerebral durante la regulación del apetito .....	18
2.2.2 IRM cerebrales del estudio: Respuesta al tratamiento de Gliomas de alto grado (GL261) mediante Terapia Antiangiogénica .....	19
2.3 Métodos de pre-procesamiento .....	22
2.3.1 Recorte y extracción de regiones de interés .....	23
2.3.2 Registro/alineamiento espacial .....	25
2.3.3 Reducción dimensional con Análisis de Componentes Principales (ACP) .....	26
2.4 Métodos de clasificación .....	28
2.4.1 Máquina de Vectores de Soporte (SVM) .....	29
2.4.2 Redes Neuronales Artificiales .....	30
2.4.3 Clasificación previo Análisis Discriminante Lineal y Cuadrático .....	31
2.5 Métodos de análisis de los resultados .....	32
2.6 Conclusiones .....	33
CAPITULO 3 Análisis de los resultados .....	36

3.1 Introducción .....	36
3.2 Pruebas realizadas.....	36
3.3 Resultados con la base de datos de estado de alimentación .....	38
3.3.1 Pre-procesamientos en “Alimentación_DWI” .....	38
3.3.2 Clasificación en “Alimentación_DWI” .....	39
3.4 Resultados con la base de datos de tratamiento al cáncer .....	40
3.4.1 Combinación de sujetos tratados con sujetos controles .....	40
3.4.2 Clasificación con imágenes pesadas en difusión y T2 .....	41
3.4.3 Pre-procesamientos en “Cáncer_DWI” y “Cáncer_T2” .....	41
3.4.4 Clasificación en “Cáncer_DWI” y “Cáncer_T2” .....	42
3.5 Conclusiones.....	44
CAPITULO 4 Conclusiones y desarrollos futuros .....	45
BIBLIOGRAFÍA.....	47
ANEXOS .....	50
ANEXO I: Glosario de acrónimos .....	50
ANEXO II: Tablas con resultados de la clasificación del estudio de alimentación .....	51
ANEXO III: Tablas con resultados de la clasificación del estudio de tratamiento de cáncer ..	56
ANEXO IV: Códigos relevantes creados.....	65
ANEXO IV.I Código de la implementación de ACP empleada.....	66
ANEXO IV.II Código de SVM empleado. ....	67
ANEXO IV.III Código de RNA empleado.....	68
ANEXO IV.IV Código de AD empleado.....	69
ANEXO V: Publicaciones y Comunicaciones a Congresos .....	70

## Figuras

Figura 1: Orientación de los cortes/slices en MRI. 1 Axial, 2 Coronal, 3 Sagital. ....	5
Figura 2: Cortes/slices representativos de IRM axiales de cerebro de ratón. Panel izquierdo: pesada en T2, Panel derecho en Difusión. ....	5
Figura 3: Esquema de un proceso secuencial de análisis de MRI. ....	6
Figura 4: Esquema seguido por SPM durante el análisis de MRI [27].....	13
Figura 5: Esquema de sujetos medidos en el estudio.....	18

Figura 6: Imagen representativa del Sujeto 1 en estado alimentado, con un valor de alto b y dirección de corte axial. ....	19
Figura 7: Seguimiento de la evolución de los sujetos estudiados. ....	20
Figura 8: Ejemplo de selección: Ratón 7 cortes axiales. Izquierda T2, Derecha Difusión. ....	20
Figura 9: Días de captura, a la izquierda los Tratados y a la derecha los Controles. ....	21
Figura 10: Cortes (slices) de las IRM axiales pesadas en difusión. ....	22
Figura 11: Imágenes antes (izquierda) y después (derecha) de la extracción de ROIs. ....	24
Figura 12: Imágenes representativas “antes” y “después” del recorte, de “Cancer_T2WI” y de “Cancer_DWI”. ....	24
Figura 13: Manipulación durante un Registro/Alineamiento. ....	25
Figura 14: Registro/alineamiento en una imagen de “Cancer_T2WI”. ....	26
Figura 15: Reducción de dimensión. ....	27
Figura 16: Validación Cruzada dejando un elemento fuera (Leave-One-Out-Cross-Validation) [43]. ....	29
Figura 17: SVM con dos conjuntos representados en 2D [45]. ....	30
Figura 18: Perceptrón Multicapas. ....	31
Figura 19: Función Discriminante Lineal [53]. ....	31
Figura 20: Matriz de confusión. ....	32
Figura 21: Bases de datos obtenidas después de los pre-procesamientos. ....	34
Figura 22: Esquema general seguido durante la aplicación del análisis clasificadorio. Las Abreviaturas son presentadas en el Anexo I. ....	36

## Tablas

Tabla 2: Enfoques empleados para tratar la alta dimensionalidad. ....	15
Tabla 3: Enfoques empleados para tratar el desbalance de Clases. ....	16
Tabla 4: Métodos empleados en la clasificación. ....	16
Tabla 5: Métodos para calcular el error obtenido en la clasificación. ....	17
Tabla 6: Respuesta al tratamiento de los sujetos estudiados. ....	21
Tabla 7: Ejemplo de Resultados obtenidos. ....	32
Tabla 8: Bases de datos utilizadas inicialmente. ....	33
Tabla 9: Bases de datos recortadas. ....	34
Tabla 10: Resultados en las bases de datos luego de aplicar ACP. ....	35

Tabla 11: Combinación de Métodos con mejores resultados en la base de datos "Alimentación_DWI" .....	37
Tabla 12: Combinación de Métodos con mejores resultados en la base de datos "Cáncer". ...	37
Tabla 13: Combinación de Métodos con peores resultados en la base de datos "Alimentación_DWI" .....	37
Tabla 14: Combinación de Métodos con peores resultados en la base de datos "Cáncer". ....	37
Tabla 15: Influencia de los métodos de pre-procesamiento en los resultados de las clasificaciones con SVM, RNA y AD en la base de datos: "Alimentación_DWI". ....	39
Tabla 16: Resultados de los métodos de clasificación en "Alimentación_DWI" .....	39
Tabla 17: Influencia de la combinación de sujetos tratados y controles en los resultados de las clasificaciones con SVM, RNA y AD con la base de datos "Cáncer" .....	40
Tabla 18: Influencia del uso de distintas IRM (T2 y Difusión) en las clasificaciones con SVM, RNA y AD en la base de datos "Cáncer" .....	41
Tabla 19: Influencia de los métodos de pre-procesamiento en los resultados de las clasificaciones con SVM, RNA y AD en la base de datos: Cancer_DWI". ....	41
Tabla 20: Influencia de los métodos de pre-procesamiento en los resultados de las clasificaciones con SVM, RNA y AD en la base de datos: "Cancer_T2" .....	42
Tabla 21: Resultados de los métodos de clasificación en "Cáncer_DWI" .....	43
Tabla 22: Resultados de los métodos de clasificación en "Cáncer_T2" .....	43



## INTRODUCCIÓN

El Laboratorio de Imagen y Espectroscopía por Resonancia Magnética del Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” (IIB) CSIC/UAM investiga modelos animales de patologías humanas utilizando imágenes generadas mediante métodos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Los proyectos desarrollados actualmente en dicho laboratorio están enfocados a emplear las imágenes de resonancia magnética (IRM) como fuente única de información con una potencial extensión a la práctica clínica habitual. De aquí la importancia asociada a no solo realizar el mejor análisis posible de las mismas, sino además contar con algoritmos y herramientas computacionales robustas y eficientes para llevar a cabo dichos análisis.

Estas herramientas computacionales avanzadas deben permitir el análisis automatizado de las IRM, facilitando así el trabajo de los especialistas [1], representando también en muchos casos la única vía económicamente factible y científicamente evaluable en el estudio de diversas patologías. En la mayoría de las ocasiones se suele aplicar algoritmos de Aprendizaje Automático e Inteligencia Artificial [2] que a menudo implican clasificación, segmentación o regresión. Sin embargo, no existe hasta donde conocemos un estudio sistemático de los efectos de los diferentes procedimientos de pre-procesamiento o de los algoritmos de clasificación en los resultados finales de la clasificación obtenidos. Nuestro trabajo aborda sistemáticamente estos aspectos.

En este entorno, los algoritmos y métodos de clasificación empleados no representan la única fuente de complejidad en el proceso ya que la naturaleza de la información a tratar (conjuntos de IRM) implica una elevada dimensionalidad y ruido en los datos [3]. También resulta frecuente disponer tan solo de un reducido número de sujetos en los diferentes estudios experimentales.

Tomadas en conjunto, estas limitaciones constituyen la principal dificultad para la aplicación correcta de este tipo de análisis. Para superarlas, se requiere previamente la aplicación de diferentes métodos de pre-procesado [4], antes de utilizar de forma apropiada los algoritmos clasificadores.

El objetivo principal de este trabajo es **estudiar, implementar y comparar algunas de las técnicas más recientes para el pre-procesado y la clasificación automática de imágenes de resonancia magnética del cerebro, así como valorar su eficacia de aplicación** en el análisis de las bases de datos de imágenes del Laboratorio de Imagen y Espectroscopia por Resonancia Magnética del Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols”. Se pretende además que los códigos creados y la experiencia acumulada con este trabajo, sirvan para asistir a los investigadores como

en una aplicación informática.

El estudio que se presenta en este trabajo se resume en el siguiente esquema:

**Problema:**

La elección y aplicación de algoritmos para la detección y clasificación automática de imágenes de resonancia magnética constituye un proceso complejo, debido a la alta dimensión, el ruido intrínseco y el escaso número de patrones en las bases de datos de IRM cerebrales estudiadas.

**Objetivo:**

Estudiar y evaluar la efectividad de aplicación de las diferentes técnicas de pre-procesamiento y análisis más recientes en la clasificación de IRM cerebrales mediante diversos procedimientos.

**Campo de acción:**

Análisis automatizado de IRM cerebrales.

**Hipótesis:**

La evaluación comparativa de las técnicas más recientes para pre-procesamiento y clasificación de IRM permitirá proponer, validar y optimizar métodos más robustos para mejorar el análisis predictivo/clasificativo en IRM cerebral.

**Tareas:**

1. Realizar un estudio crítico de la bibliografía científica, sobre los métodos más empleados actualmente en la clasificación automática de IRM.
2. Implementar y realizar pruebas con dichos métodos sobre las bases de datos proporcionadas por el Laboratorio de Imagen y Espectroscopía por Resonancia Magnética del Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols"
3. Analizar y comparar los resultados de las pruebas de predicción/clasificación y evaluar la influencia de cada técnica en los resultados finales.

**Datos Muestrales:**

Como información de estudio se emplearon dos bases de datos formadas por IRM de cerebro de ratón, relativas a los siguientes estudios:

- IRMs de estados de alimentación. Esta incluye muestras pesadas en difusión de 8 ratones en dos estados de alimentación distintos: alimentado y/o ayunado, lo que permite un estudio clasificatorio automático del estado de alimentación en función de las imágenes.

- IRMs de evolución de tumores cerebrales implantados en cerebro de ratón (n=26), 13 de ellos bajo tratamiento antiangiogénico, utilizando imágenes pesadas en difusión y en T2. Esta base de datos incluye imágenes de cada sujeto en durante su evolución en presencia y ausencia de tratamiento antiangiogénico y con respuesta favorable o no, lo que permite realizar un estudio predictivo/clasificativo sobre el efecto del tratamiento aplicado.

Este documento está dividido en cuatro capítulos. El primero aborda el estado del arte sobre técnicas de clasificación automática en IRMs. El segundo describe las bases de datos de imágenes utilizadas y la aplicación de métodos sobre estas. En el tercer capítulo analiza los resultados obtenidos. Posteriormente en el cuarto capítulo se presentan las conclusiones y propuestas de trabajos futuros. Se presenta además la bibliografía utilizada y anexos de interés, los cuales incluyen tablas con los resultados obtenidos, acrónimos de términos utilizados, y fragmentos de los códigos creados.

## **CAPÍTULO 1 Estado del Arte: Clasificación Automática de IRM**

### **1.1 Introducción**

Para comprender mejor el proceso de análisis de las Imágenes de Resonancia Magnética (IRM) o Magnetic Resonance Imaging (MRI) es necesario revisar primero las características principales de este tipo de imágenes, así como las etapas y tipos de procesos necesarios para la clasificación de estas, considerando los métodos actualmente más empleados en el pre-procesamiento y clasificación automática de IRM.

Este capítulo presenta las ideas básicas más importantes sobre los análisis IRM, y un resumen con la información más relevante sobre pre-procesamiento con reducción dimensional y clasificación en IRM.

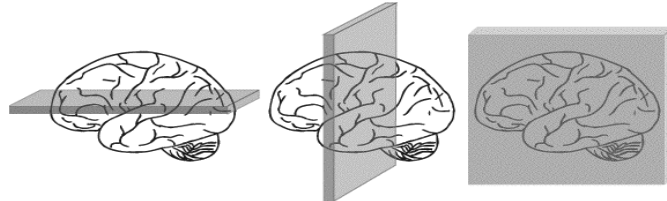
### **1.2 Imágenes de Resonancia Magnética (IRM)**

El desarrollo de técnicas avanzadas en Radiología como la Tomografía Axial Computarizada, la Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT), la Tomografía por emisión de positrones (PET) y la Resonancia Magnética (RM), ha dado lugar a la creación de modelos o interpretaciones visuales de los elementos biológicos investigados en diferentes problemas [5]. Este concepto resulta de vital importancia en la medicina pues no solo involucra los procedimientos no invasivos de adquisición de imágenes, sino su análisis objetivo para generar información de vital importancia para el paciente y en muchos casos la identificación de biomarcadores de gran utilidad diagnóstica y pronóstica [6].

En particular, las IRM se generan mediante la utilización de campos magnéticos que orientan la magnetización nuclear de núcleos de hidrógeno del agua en el cuerpo. La alteración de la orientación de la magnetización mediante pulsos de radiofrecuencia (RF) provoca que los núcleos de hidrógeno retornen a la magnetización de equilibrio induciendo pequeñas corrientes detectables en un escáner RM [7]. Las señales detectadas por el scanner, se reconstruyen luego para elaborar imágenes que contienen información sobre la composición, microestructura y funcionalidad de la estructura analizada [8]. Estas imágenes proporcionan hoy en día una de las informaciones más completas y efectivas para diagnosticar las patologías con mayor prevalencia y morbilidad incluyendo el cáncer, la neurodegeneración, y la isquemia cerebral [9].

Las IRM que producen los scanners muestran cortes virtuales, generalmente de unos pocos milímetros de espesor, a través de secciones transversales del cuerpo investigado. De aquí que para tener una idea más representativa del cuerpo investigado se obtengan varias de estas áreas seccionales consecutivas, conocidas también como “slices”, apiladas con una pequeña

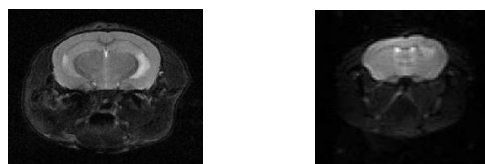
separación. Un “slice” aporta información sobre el corte (2D) correspondiente, y al disponer del conjunto de varios cortes consecutivos pueden manejarse como una nueva dimensión adicional, conformando una información en 3D. Estos cortes/slices pueden clasificarse de acuerdo a su orientación en el sujeto biológico estudiado con respecto a la dirección del scanner como: axial (desde arriba hacia abajo); coronal (empezando con la parte posterior de la cabeza); y sagital (desde un lado de la cabeza hacia el otro lado), ver **Figura 1**.



**Figura 1: Orientación de los cortes/slices en MRI. 1 Axial, 2 Coronal, 3 Sagital.**

Otro aspecto importante en la obtención de IRM es la secuencia de pulsos de radiofrecuencia que se utiliza durante la exploración. De estos los más extendidos son [10]:

- SPIN-ECHO: Emplea el eco del spin y sus variables de ponderación más utilizadas son:
  - T1 – Tiempo de relajación longitudinal.
  - T2 – Tiempo de relajación transversal, ver **Figura 2.1**.
- TURBO SPIN-ECHO: Secuencia rápida del spin-echo.
- ECO GRADIENTE: Emplea el eco recogido mediante cambios de gradiente, sin pulsos de radiofrecuencia.
- FUNCIONAL: Mide el flujo sanguíneo y permite la localización de regiones cerebrales activadas funcionalmente, actualmente las más usadas son:
  - BOLD: (en inglés, “Blood Oxygen Level Dependent”; en español, “dependiente del nivel de oxígeno en la sangre”) visualiza los cambios en la oxigenación de la sangre en el cerebro, revelándolos como áreas brillantes en la imagen.
  - PERFUSIÓN: mide la cantidad de sangre, el tiempo de transito medio de la sangre a través de una región de interés, o el flujo sanguíneo cerebral mediante la administración endovenosa rápida de un bolo de agentes de contraste externos.
  - DIFUSIÓN: mide el movimiento browniano de las moléculas de agua en el cerebro, y proporciona información sobre la microestructura cerebral, celularidad, activación, etc, ver **Figura 2.2**.
  - ESPECTROSCOPÍA: ofrece información química detallada sobre el perfil metabólico y composición química de áreas individuales del cerebro.



**Figura 2: Cortes/slices representativos de IRM axiales de cerebro de ratón. Panel izquierdo: pesada en T2, Panel derecho en Difusión.**

### 1.3 Clasificación Automática de IRM

Para entender las ventajas y dificultades de clasificar imágenes médicas utilizando aplicaciones informáticas es necesario mostrar de forma genérica su proceso secuencial de clasificación.



**Figura 3: Esquema de un proceso secuencial de análisis de MRI.**

Como se aprecia en la **Figura 3**, el origen del proceso es la Adquisición de la imagen. Este proceso es desarrollado por personal especializado y equipos de Espectroscopía, Resonancia Magnética, Radiología u otros equipos, por lo que hay escasa o nula participación del sistema de análisis. A pesar de esto para aplicar los subsiguientes pasos, es imprescindible entender las bases y condiciones de este proceso pues el éxito de los futuros análisis dependerá de ciertas 'condiciones' en esta etapa. Al finalizar la adquisición se crea un fichero que recoge la información de la imagen, y cuyos píxeles contienen detalles de la información en forma de intensidad de gris. El formato más empleado es DICOM [11] .

Una vez adquiridos los datos en su formato más básico (IRM) es posible la ejecución de las primeras tareas realizadas por los Sistemas de Análisis. Durante esta etapa se emplean algoritmos que transforman la imagen original mejorando alguna(s) característica(s) de estas, para ajustarla al siguiente proceso (análisis). La operación depende del problema específico investigado y del análisis que se requiera aplicar. En muchos casos se utilizan técnicas de:

- **Tratamiento digital de imágenes:** Filtrados espaciales y frecuenciales, segmentación, umbralización, detección de formas y alineamiento entre otras [12].
- **Procesamiento estadístico:** Proyecciones sobre espacios de menor dimensión, análisis de parámetros, normalizaciones y selección de variables [13] [14].

En el análisis, las IRM se conciben como datos o portador de información. Para su procesamiento se reciben en forma de vectores o patrones, bien directamente o después de un pre-procesamiento. Durante este proceso se aplican algoritmos de Aprendizaje automático e Inteligencia Artificial destinados a la generación automática de modelos.

Los análisis automáticos más realizados con IRM son las clasificaciones tanto supervisadas como no-supervisadas. Estos métodos permiten agrupar las imágenes que tienen

determinadas características comunes, separándolas en subconjuntos o clases [15].

En la actualidad el desarrollo y la combinación de estas técnicas computacionales han alcanzado un desarrollo considerable en estudios con IRM permitiendo lograr interesantes y novedosos diagnósticos y tratamientos médicos, que no se podrían haber realizado sin estas herramientas informáticas [16] [17] [18].

## 1.4 Clasificación automática en IRM: Estado del Arte

Esta sección proporciona un resumen del estado del arte en la clasificación automática de imágenes cerebrales (IRM) relevante para los problemas estudiados. Con el objetivo de entender cuáles son las soluciones más empleadas en las distintas etapas de la clasificación se realizó una selección de varios artículos con enfoques muy próximos al necesario para clasificar los datos suministrados por el Laboratorio de Imagen y Espectroscopía por Resonancia Magnética del Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” CSIC/UAM. Se describen y comentan ventajas e inconveniente de los algoritmos y/o herramientas estudiados. También se presenta una breve caracterización de la herramienta más utilizada en la actualidad para analizar IRM: Statistical Parametric Mapping (SPM) [19].

### 1.4.1 Características de las bases de datos de IRM

En la bibliografía estudiada fueron revisadas las características de las bases de datos empleadas. Para esto se analizó el tamaño de las muestras empleadas, tipo de imágenes y balance entre los números de sujetos.

En [20] el objetivo es la clasificación de individuos como apoyo del diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer (AD). Por esto se enfoca a estudios transversales en un tiempo determinado. Utilizan adquisiciones longitudinales de imágenes pesadas en T1 y T2, las cuales describen algunos efectos macroscópicos asociados a AD como cambios de forma, tamaño o estructura. Se realizó una predicción con un total de 299 sujetos [20]. El primer grupo, considerado grupo de referencia y que constituirá la base de datos sin patología, consiste en 149 jóvenes neurológicamente saludables de la base de datos del Consorcio Internacional para bases de datos de mapeo cerebral (ICBM) [<http://www.loni.ucla.edu/ICBM/>]. El segundo grupo estudiado consiste en 150 sujetos (75 pacientes con diagnóstico probable de AD y 75 con edad coincidente pero sin daño alguno neurológico o neurofisiológico, considerados como muestra de control o Normo Controlled, NC).

Por otra parte, en [21] se logra una discriminación automática entre pacientes con trastorno de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve “mild cognitive impairment” (MCI) y ancianos con control de memoria normal (NC), utilizando imágenes de resonancia pesadas en T1 de la base de datos de la iniciativa ADNI [<http://adni.loni.usc.edu/>]. Esta iniciativa brinda entre otros recursos una base de datos estandarizada para facilitar estudios relacionados con la detección y evolución del AD. Fueron utilizados los datos de 81 sujetos controles, 67 sujetos con deterioro cognitivo leve, 39 sujetos con deterioro cognitivo incrementado y 69 con

Enfermedad de Alzheimer para el entrenamiento y la optimización de parámetros.

En otro trabajo que estudia también la Enfermedad de Alzheimer se presenta una clasificación/predicción de pacientes con la enfermedad en la que se propone un novedoso enfoque con una combinación de selección y construcción de características (enfoque generativo y discriminativo) [22]. Y finalmente se propone entrenar y utilizar un clasificador para predecir la conversión de pacientes con deterioro cognitivo leve (MCI) a pacientes con Enfermedad o Mal de Alzheimer (AD). Utilizan dos grupos, uno con 63 sujetos Controles y 54 pacientes de AD; y otro con 139 sujetos con deterioro cognitivo leve que no se convierten a pacientes de AD y 99 que presentan deterioro cognitivo leve y se convierten a pacientes de AD.

En un análisis discriminativo realizado entre IRM cerebrales de casos de Epilepsia, Esquizofrenia y Enfermedad de Alzheimer, se utiliza morfometría basada en Vóxeles para identificar la epilepsia del lóbulo temporal mediante determinaciones de los cambios de la estructura cerebral [2]. Son empleados 8 grupos de pacientes en los análisis, los cuales están formados por entre 10 y 68 pacientes de esquizofrenia y entre 13 y 68 controles o sanos. En cada uno de estos grupos las clases se encuentran balanceadas. El autor hace referencia a mantener el balance entre los sexos de los grupos [2].

También Thomaz et. al. presentan una clasificación y análisis de IRM neuronales utilizando dos bases de datos que contienen pacientes Esquizofrénicos y sujetos controles. La primera Integrada por 22 sujetos, 17 pacientes y 5 controles, y la segunda integrada por 24 sujetos, está la usan balanceada 12 y 12 [23].

Por otro lado, se observa el uso de bases de datos con cantidades diferentes de sujetos en cada grupo, y donde es necesaria la aplicación de técnicas para evitar errores en el aprendizaje. Un ejemplo de esto fue la segmentación de 21 estructuras neuroanatomías [24], basándose en la clasificación multiclase de los vóxeles cerebrales. Identificando cada voxel se logró segmentar imágenes de cerebro.

Para este trabajo fueron utilizados 5 ratones de 9 semanas. Las MRI utilizadas fueron adquisiciones pesadas en T2 isotrópicas de 2D con una resolución de 128 x 128 x 256. El etiquetado previo y manual de las 21 estructuras neuroanatómicas de cada sujeto fue realizado por dos expertos. Para lograr muestras partiendo de los datos originales se utiliza un muestreo supervisado con una identificación previa de la clase minoritaria, para luego determinar diferentes relaciones de muestreo para las clases minoritarias. Lo interesante de este caso es que se describe y propone un nuevo método de muestreo con mezcla promediada [24] para lograr un balanceo de las clases, tomando como referencia la media del conjunto de los elementos de una u otra clase y reasignando a la clase contraria aquellos elementos que estén más próximos a la clase contraria. De esta manera logran manejar el problema de la clasificación multiclase con conjuntos desbalanceados.

El uso de un número reducido de sujetos en los grupos o clases de las bases de datos utilizadas, también aparece mencionado. En [25] se aplica un clasificador para identificar pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD) y ancianos cognitivamente normales mediante



IMR pesadas en T1. Fueron estudiados tres grupos. El primer grupo estuvo constituido por 20 afectados y 20 pacientes con control cognitivo normal asociado con la edad y el sexo de dicha comunidad. El segundo grupo consistió en 6 pacientes con AD, neuropatológicamente confirmados y 14 pacientes controles. Consistió de 14 años de edad, los cuales tenían el control cognitivamente normal según su género [25]. Los datos provienen del centro de investigación de la demencia del London's College. El tercer grupo constaba de 33 pacientes con AD probable en un límite de 80 años de edad o menores y 57 cognitivamente normales de una misma comunidad, edad y género coincidentes con los pacientes [25]. En este estudio se realizó una combinación de grupos de datos en las etapas de entrenamiento y pruebas, obteniéndose buenos resultados (96,4% de los pacientes fueron asignados satisfactoriamente) cuando el grupo I fue utilizado para entrenar a los datos y el grupo II se utilizó para la prueba. Por el contrario, cuando el grupo II fue utilizado para entrenar y el grupo I de la prueba, el 87,5% de los pacientes fueron correctamente asignados al grupo apropiado (sensibilidad 95,0%, especificidad 80,0%) [25].

De manera general, entre los artículos analizados se observa que predominan las bases de datos balanceadas, es decir la cantidad de sujetos que contiene cada clase es muy parecida. En los casos en que esto no se cumple se observa la búsqueda de mecanismos para intentar equiparar las cantidades de sujetos. Los mecanismos recomendados hacen una mezcla de sujetos con características parecidas a alguna de las clases o grupos en minoría [25] durante el entrenamiento, o un re-muestreo de la clase minoritaria partiendo de los datos originales.

#### 1.4.2 Preparación de las bases de datos

Frecuentemente se realizan pre-procesamientos a las imágenes que integran las bases de datos, buscando mejorar las características utilizadas para representar los sujetos. Existen varias técnicas de preparación de las imágenes: alineamiento, normalización, reducción de ruido, selección o segmentación de regiones de interés, entre otras. En los trabajos que se referencian en la amplia bibliografía de este campo de estudio se pueden encontrar diversas combinaciones de estas técnicas.

Una interesante combinación de pasos de pre-procesados de los datos se puede encontrar en [21]. Se aplican 4 métodos: en primer lugar se mejoran las imágenes mediante reconstrucción, luego se realiza un alineamiento y una normalización espacial, seleccionando finalmente regiones de interés para la segmentación en Sustancia Gris (GM), Sustancia Blanca (WM) y Líquido Encefalo-raquídeo (CSF).

En otro trabajo realizado para predecir la enfermedad de Alzheimer en pacientes mediante IRM, se aplicó alineamiento rígido de las imágenes, recorte o extracción del área de interés (zona craneal), alineamiento no rígido buscando una normalización espacial y una creación de mapas regionales [22].

Dentro de los pasos de pre-procesamiento no solo se destacan métodos que mejoran las características en las imágenes sino también otros que se enfocan en mejorar los patrones que representan a estas y que serán empleados por los clasificadores. Por ejemplo el uso del ACP

para para reducir la dimensionalidad de los vectores que representan a los sujetos en la base de datos [20].

Relacionado también con la definición de los patrones a clasificar, está la metodología presentada por Thomaz et. al. [23], donde se propone una solución a dos problemáticas del análisis de neuroimágenes de RM: la alta dimensionalidad de los datos originales y lo difícil que resulta un análisis interpretativo de los resultados luego de aplicar alguna clasificación. Para ello los autores presentan un marco de trabajo que permite ambos, la clasificación y algún análisis interpretativo incluido. Básicamente un clasificador lineal (de dos estados) con una reducción de la dimensionalidad previa. La metodología de trabajo propuesta consiste en:

- Eliminación del área extra-craneal.
- Alineamiento/registro a un mapa cerebral de referencia usando un método no rígido.
- Re-muestrear las imágenes a un tamaño de vóxeles estandarizado.
- Extraer las características más discriminativas acordes al parámetro objetivo. Para esto se conforma una matriz con los datos y se aplica Analisis de los Componentes Principales (ACP).

Resulta muy relevante un nuevo método para reducir la dimensionalidad propuesto por Batmanghelich [22]. Este busca lograr una representación de baja dimensionalidad de las características recibidas y a la vez preservar la información discriminante e interpretable clínicamente. Es un enfoque novedoso ya que propone una combinación de selección y construcción de características (enfoque generativo y discriminativo). Fusionar estas técnicas es de gran interés en la comunidad de aprendizaje automático [22]. En este trabajo se factorizan matrices mediante la técnica de descomposición en valores singulares (SVD). La matriz es factorizada en matrices de bases y coeficientes, y el clasificador usa los coeficientes de proyección como muestras de las bases y las nuevas características para la predicción. En la matriz de bases se intentan obtener dos características, debe tener significado anatómico y debe ser discriminativo.

En ocasiones, debido a la naturaleza del problema puede que no sea necesario realizar una reducción dimensional, ya que la representación del dato se alcanza empleando vectores reducidos para representar los patrones. En este es el caso se puede mencionar la selección de ROIs o VOIs de forma manual o supervisada, llegándose a definir regiones tan pequeñas como un pixel [24]. Esta vía de selección de los VOI/ROIs reduce la dimensión de los datos, no obstante limita el alcance automático de los métodos por ser una técnica muy supervisada [25].

Fue posible constatar en la bibliografía revisada que no existe una combinación óptima de métodos de pre-procesamientos a seguir, sino que depende de las características del problema de análisis y la base de datos.

#### 1.4.3 Métodos de Clasificación Automática en IRMs

Varios de los artículos revisados en este estado de arte, son muy interesantes ya que se aprecia el uso de varios métodos de clasificación, y se compara la efectividad obtenida entre ellos. Los principales métodos estudiados son las Máquinas de Vectores de Soporte (SVM), los

Análisis Discriminantes Lineales y Cuadráticos (LDA/QDA) y en algunos casos las Redes Neuronales Artificiales (RNA).

Entre los métodos encontrados podemos mencionar una clasificación encaminada a crear un modelo basado en los niveles de intensidad de grises [20]. Este utiliza como clasificadores LDA, QDA y SVM con dos métodos separadores de hiperplano: softmargin (SM) y leastsquares (LS). Durante los experimentos de clasificación se obtuvieron los siguientes mejores resultados [20]:

- Clasificación de NC contra probable AD, utilizando LDA: 126/150 o 84%.
- Clasificación de NC contra probable AD, utilizando QDA: 125/150 o 83%.
- Clasificación de NC contra probable AD, utilizando SVM: 138/150 o 92%.

Luego de la clasificación, se presenta la validación cruzada extrema o “Leave one out” como método para calcular el error. También se utilizan algunas combinaciones de los grupos de entrenamiento donde se agregan datos simulados para realizar test [20]. En la metodología presentada el resultado más interesante desde el punto de vista metodológico es que defiende la idea que los SVM son un poco mejor para esta tarea específica que otras técnicas de clasificación supervisada como LDA/QDA.

Por otra parte, Bae et. al. presentan las SVM como clasificadores diseñados para realizar una clasificación con exactitud optimizable [24], en este caso la segmentación de imágenes cerebrales. En el artículo se escoge las SVM como método clasificador debido a las siguientes razones [24]:

- Tienen buena capacidad de generalización, ya que SVM maximiza el margen entre las clases, esto brinda un mejor desempeño de manera general.
- Con el uso de funciones de núcleo (KF) no lineales, SVM puede mapear de manera no lineal el espacio de entrada de alta dimensionalidad. Debido a esto SVM puede clasificar objetos que no son linealmente separables en el espacio de entrada original.

A su vez el uso de las SVM presentan las siguientes desventajas [24]:

- El entrenamiento está asociado con la solución del problema dual, el cual tiene igual número de variables que datos de entrenamiento y es intratable aplicarlo a problemas en gran escala.
- Es difícil la elección del núcleo (Kernel) y los parámetros asociados. De esta elección depende la habilidad de generalización.
- SVM no tiene un buen desempeño con datos desbalanceados.

Durante la evaluación y medición del desempeño de los métodos probados se utilizó la “validación cruzada”.

De igual manera es muy valiosa la comparación realizada utilizando la base de datos de la iniciativa ADNI [<http://adni.loni.usc.edu/>]. En este caso se compararon los rendimientos de diez métodos de clasificación de datos de altas dimensiones [21]. Los patrones presentados a los algoritmos utilizados pueden ser agrupados en tres categorías diferentes, dependiendo del

rasgo extraído de la IRM (basado en vóxel, grosor cortical o hipocampo). La clasificación se realizó empleando SVM con núcleo lineal para todos los enfoques, excepto en el enfoque COMPARE [26], para los que se usó un SVM no lineal con un núcleo gaussiano. En el conjunto de entrenamiento se utilizó validación cruzada (CV) como técnica para validar el funcionamiento del clasificador.

Entre los resultados obtenidos se encuentran los siguientes [21]:

- CN vs AD: Demuestran que todos los métodos funcionaron significativamente mejor que el azar ( $p \leq 0.05$ ), con una especificidad muy alta (más del 89%) y también una alta sensibilidad: Entre 75% y 81% para los mejores.
- CN vs MCIC: Todos, excepto Voxel-COMPARE, obtienen resultados significativamente mejores que un clasificador aleatorio ( $p \leq 0.05$ ).

En lo anterior queda mostrado que todos los métodos de clasificación estudiados en este artículo logran una precisión significativamente mejor que el azar para la discriminación de AD vs NC.

Otro uso relevante de las máquinas de vectores de soporte (SVM) lineales se observó en un estudio donde se intercambian los grupos de datos en las etapas de entrenamiento y pruebas para mejorar la efectividad del clasificador. En este caso, la precisión alcanzada fue de hasta un 96,4%, mientras que la sensibilidad del 100% y especificidad 92,9%) utilizando el primer grupo. Por otra parte, el segundo grupo de dato presentó mayores errores [25]. Los resultados obtenidos indican que las técnicas de aprendizaje automático supervisado pueden ayudar en el diagnóstico clínico del AD.

Otra ventaja significativa es la posibilidad de las SVM para ser aplicadas en imágenes médicas cuya escala de datos es grande según el análisis Discriminativo-Generativo [22]. La contribución principal de este trabajo es que propone un método con dos enfoques (discriminativo-generativo) que crea la base para un aprendizaje semi-supervisado accesible.

Como resumen de los métodos clasificadores empleados podemos decir que el método más referenciado por mejor desempeño es SVM, seguido por el AD.

#### **1.4.4 Statistical Parametric Mapping: El software más empleado para analizar IRM cerebrales**

El método de los Mapas Estadísticos Paramétricos (SPM) [19]. es un método muy popular y extendido en la actualidad. Este constituye una recopilación de técnicas estadísticas para examinar las diferencias cerebrales obtenidas mediante IRM cerebrales, Morfometría Basada en Vóxeles, Voxel based morphometry (VBM) o Tomografía por Emisión de Positrones (PET); y a la vez es un software de libre distribución diseñado con el propósito de construir mapas de estadísticos paramétricos para el análisis de secuencias de datos de imágenes del cerebro [19] y distribuido como un Toolbox de Matlab.

En SPM se sigue una metodología de trabajo cuyo orden se muestra a continuación:

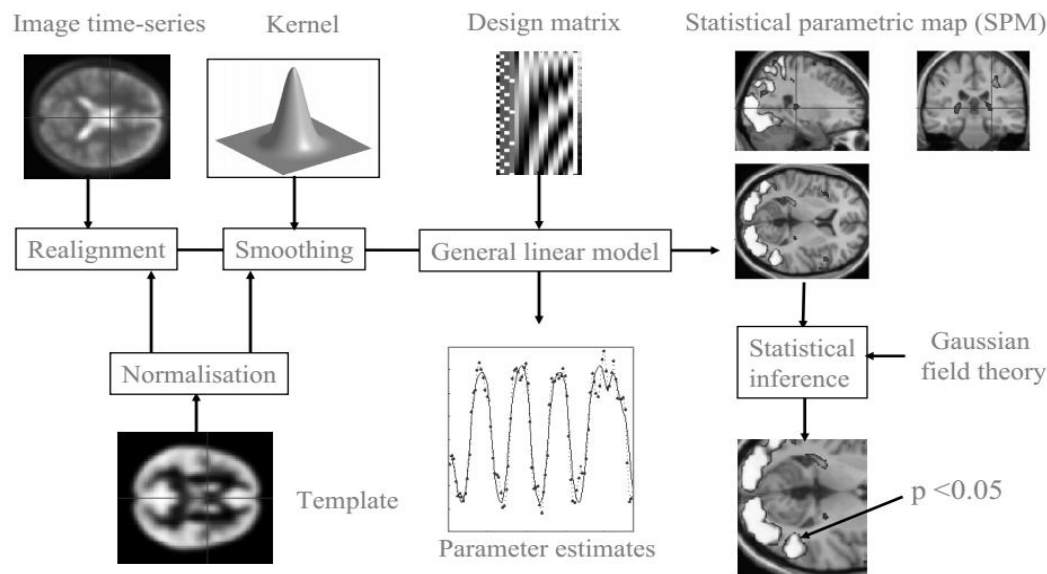


Figura 4: Esquema seguido por SPM durante el análisis de MRI [27].

El procesamiento previo o pre-procesamiento lo integran el conjunto de tratamientos que se efectúan antes de cualquier análisis que se quiera realizar sobre el conjunto de imágenes que integran la base de datos a estudiar. Este tiene como objetivo la adecuación de estas imágenes para su posterior empleo, así como la eliminación de ruido y las correcciones de posibles errores en la captura y muestreo de las imágenes. Este puede muchas veces ser costoso computacionalmente o complejo de plantear y verificar en algunos casos, pero solo se realiza una vez y a partir de esto permite un conjunto de análisis mucho más eficientes. Está integrado por tres etapas: Alineamiento, Normalización Espacial y filtrado espacial.

El Alineamiento busca la corrección de posiciones entre imágenes de un mismo sujeto y se conoce también como registro intra-sujeto, mientras que la Normalización Espacial o registro inter-sujetos pretende la mayor estandarización posible entre las imágenes de los diferentes sujetos. Para esto generalmente se realizan deformaciones elásticas en las imágenes buscando la mayor concordancia con una imagen patrón del mismo tipo, previamente estandarizada.

Por otra parte el filtrado implica la aplicación de algún operador sobre los elementos de la imagen (Píxeles/Vóxeles), que modifique un tanto el valor de este en función de alguna relación con el resto de sus vecinos. Esto permite producir cierto suavizado (promediado) entre los elementos continuos de las imágenes y por consiguiente ayuda a que estas tengan valores que se ajusten mejor a los modelos con campos gaussianos [28], los cuales son empleados por SPM para análisis regionales.

El análisis estadístico consiste en aplicar test estadísticos (Análisis de la Varianza (ANOVA), Análisis de la Covarianza (ANCOVA), t de Estudiante, Pruebas F (F test)) sobre los elementos (Píxeles/Vóxeles) de la imagen. Estos dan como resultado un valor p (p value) para cada elemento, que representa la probabilidad de que no ocurran efectos significativos. Estos son aceptados con un intervalo del 95 % de acierto establecido a priori.

#### **1.4.1.1 El modelo Lineal General (GLM)**

Para aplicar los test de análisis, SPM organiza lo que se conoce como Modelo Lineal General (GLM). Este se usa para hacer estimaciones paramétricas que expliquen los patrones de datos. Se definen como una ecuación lineal donde la salida corresponde a las variables objetivo, que se asumen son generadas a través de una combinación lineal de las variables explicativas más un término de error. Estas variables se organizan en una matriz que se conoce como Matriz de diseño, donde cada columna representa una variable explicativa. Para resolver las ecuaciones generadas (estimar los parámetros de la combinación lineal de variables explicativas) SPM emplea el método de mínimos cuadrados. El éxito de la aplicación de SPM depende en gran parte del conocimiento del funcionamiento de los test a aplicar.

#### **1.4.1.2 La matriz de diseño y los contrastes**

Para la aplicación de los análisis estadísticos disponibles en SPM es necesaria la configuración del GLM, y este se compone de la matriz de diseño y los contrastes fundamentalmente.

En el caso de la Matriz de diseño, se organizan las covarianzas y variables explicativas con un parámetro libre por columna. Los estudios realizados pueden organizarse en categóricos o sustractivos [29], siendo los primeros los que participan en estudios de relaciones entre las imágenes y un parámetro. Para ellos se hace necesaria una nueva columna para determinar la pertenencia a cada uno de los grupos. La creación del contraste implica definir un vector con un elemento por cada variable explicativa.

Una vez creados la matriz de diseño y el vector de contraste se pueden aplicar las pruebas estadísticas sobre todos los elementos de la imagen representados en la matriz de diseño y de contrastes. El resultado es una imagen cuyos elementos corresponden a los valores resultantes de los test estadísticos y esta se conoce como Mapa Estadístico Paramétrico (SPM)

#### **1.4.1.3 Teoría de los campos aleatorios**

En integración con el modelo lineal general (GLM), la teoría de los campos aleatorios (RFT) es empleada para aplicar inferencia sobre los SPM generados

Una vez creada la hipótesis a verificar, la RFT permite buscar una solución a las posibles inferencias que se quieren verificar sobre el SPM analizado.

#### **1.4.1.4 La inferencia estadística- topológica**

En SPM se utiliza una forma de inferencia clásica según la topología del mapa estadístico paramétrico obtenido donde se consideran los test acordes a tres características: los picos (Peak), conjuntos de valores próximos y similares (Clúster) y conjuntos de estos conjuntos. Luego los cálculos se hacen teniendo en cuenta estimaciones probabilísticas sobre los datos, usando formas dependientes o relativas al conocimiento de la ubicación de los efectos asociados a las hipótesis. Cuando no se tiene conocimiento se utiliza la hipótesis nula o ciega para detectar donde existen los efectos si es que existen y en caso de tenerse dicha hipótesis, se prueba la existencia del valor p asociado al test correspondiente.

### **1.5 Conclusiones**

Este capítulo permite conocer tanto los elementos fundamentales del proceso de análisis de

IRM como las soluciones aplicadas actualmente en la clasificación automática de IRM cerebrales. Los sub-epígrafes 1.2 y 1.3 han mostrado:

- Las principales características de las IRM.
- La importancia del uso de las IRM.
- La complejidad del análisis de IRM.
- La necesidad de utilizar aplicaciones informáticas para dichos análisis.

Por otra parte, el sub-epígrafe 1.4 muestra un estudio crítico sobre SPM y algunas otras técnicas de clasificación de IRM cerebrales utilizadas en la actualidad.

Como resultado de 1.4.1 se puede concluir que:

- SPM resulta una referencia útil, principalmente debido a los mecanismos que implementa para pre-procesar las imágenes. Estos pueden emplearse para tratar los datos que utilizan otros sistemas, un aspecto complementado por la gran variedad de análisis estadísticos disponibles. Al analizar todo el cerebro y no regiones específicas (ROIs /VOIs) permite obtener información acerca de cualquier estudio de imágenes cerebrales de RM.
- A pesar de la amplia difusión y aceptación que actualmente tiene SPM, no se puede recomendar para todo los tipos de estudios IRM. Esto es así porque en la práctica no se cumplen muchas de sus suposiciones matemáticas (como la  $p \geq 95\%$ , la normalización inter-sujetos, etc.) y esto generalmente tiene como consecuencia la obtención de resultados falsos. Además se debe tener en cuenta que para aplicar el GLM es necesario que los datos se acerquen al modelo explicado, algo que muchas veces resulta difícil en imágenes de IRM cerebral.
- SPM no constituye un método de clasificación en sí, sino un método que identifica zonas (vóxeles) que son estadísticamente distintas en diferentes grupos.

Por estas razones, se recomienda el SPM tan solo como herramienta de soporte en el desarrollo y uso de los Clasificadores Asistidos por Computadora (ACC).

Del estudio de otros métodos de análisis en los sub-epígrafes desde 1.4.1 hasta 1.4.3, se proporcionan las siguientes tablas-resúmenes y conclusiones asociadas a los elementos más críticos en cada caso.

**Tabla 2: Enfoques empleados para tratar la alta dimensionalidad.**

Artículo	Método
2	Extracción de VOIs y aplicación de PCA (Semi-supervisado).
3	Se opera con regiones pequeñas, casi un pixel, así que no cuentan con mucha dimensionalidad.
4	Selección de VOI y agregación/ generación de características (Semi-supervisado).
5	Utilizar solo los VOI de las imágenes (Supervisado)
6	Utiliza una baja representación dimensional de las características discriminante mediante descomposición factorial (Semi-supervisado).



- 7 No da criterios en específico de la reducción de la dimensionalidad, pero comparte la técnica de SPM y rechaza la idea de utilizar solo las ROIs.
- 8 Utilizan PCA

Tomando en conjunto estas evidencias, se puede concluir que el problema de la reducción de la dimensionalidad resulta de vital importancia, siendo la aplicación de PCA (no supervisado) y la selección/extracción de VOIs (supervisado) o la combinación de ambos, el procedimiento más empleado en la actualidad.

**Tabla 3: Enfoques empleados para tratar el desbalance de Clases.**

Artículo	Método
2	Muestras balanceadas, no requiere tratamiento.
3	Sobre-muestreo simple de clases minoritarias y muestreo con mezcla promediada, 5 ratones, 21 estructuras neuroanatomías
4	Muestra de clases bastante balanceadas en las datas utilizadas (76 -86) y (84 - 50), no realizan tratamiento.
5	Clases bastante balanceadas en las datas empleadas (20 - 20 ), (33-57), no realizan tratamiento.
6	Muestra de clases bastante balanceadas en las datas utilizadas <b>(63 NC y 54 AD)</b> , (139 MClinc y 99 MCI-CAD), no realizan tratamiento.
7	Aunque no llega a realizar clasificación, critica que en los estudios realizados se deben equilibrar los sexos (Clases) estudiados.
8	Utiliza una base de datos con (17p y 5 c). con selección aleatoria ara training con 13 (8 p y los 5 NC). Otra balanceada con (12 y 12), pero para hacer training selecciona 8 y 4 aleatoriamente, y el resto para test.

Aquí se puede constatar que muchos no se enfrentan al desbalanceo de clases pues escogen bases de datos que ya están balanceadas. En los casos necesarios, las soluciones mencionadas son el sobre-muestreo simple y la selección aleatoria. No se hace alusión en estos artículos a otras técnicas clásicas en la literatura como “Bootstrapping” o “Jackknife”.

**Tabla 4: Métodos empleados en la clasificación.**

Artículo	Métodos	Resultado
2	Análisis del Discriminante Lineal (LDA) y QDA; SVM (soft-margin (SM) y least squares)	Bueno (92 %)
3	SVM, K Nearest Neighbor (KNN) and Decision Trees (DT)	Bueno (87 %)
4	SVM Lineales y Gaussianos.	Bueno (81 %)
5	SVM Lineal	Buenos (86-96 %)
6	Está enfocado a la reducción de la dimensionalidad y no a la clasificación, así que no detalla este proceso.	Varios comparados Mejores (84 %)
7	Está enfocado a las ventajas del uso de la morfometría basada en vóxeles (VBM) y al análisis de imágenes sobre la esquizofrenia. No detalla uso de clasificador	-
8	Análisis del Discriminante Lineal LDA con el criterio de Fisher	-

Podemos concluir de la bibliografía estudiada, que los métodos más empleado son las Maquinas de Vectores de Soporte (SVM), Los Análisis del Discriminante Lineal (LDA) y



Cuadrático. SVM es a la vez es el más comentado por sus ventajas de lograr una separación lineal con parámetros optimizables y presentar facilidades para datos de alta dimensionalidad. En casi todos los casos los errores mostrados son menores del 20 %.

**Tabla 5: Métodos para calcular el error obtenido en la clasificación.**

Artículo	Método
2	Leave-one-out y simular datos de test
3	Validación cruzada con 5 particiones.
4	Mencionan utilizar validación cruzada. No enfatizan mucho debido a que tienen una data extensa.
5	Leave-one-out
6	Validación cruzada con 20 particiones.
7	No lo comenta ya que no hay uso de clasificador
8	Leave-one-out

La principal conclusión sobre lo presentado en la Tabla anterior es que resulta muy importante la selección y uso del método para el cálculo del error de clasificación; y que el método más empleado es la validación cruzada extrema o “Leave-one-out”, debido fundamentalmente a que son casos con pocos patrones.

En resumen este capítulo ha presentado los elementos que describen las IRM cerebrales, los procesos de análisis de estas y un análisis crítico bibliográfico de artículos dedicados a la clasificación de IRM neurológicas. Todo ello está dirigido al diseño de las estrategias más apropiadas para implementar un Sistema Clasificador de Neuroimágenes Asistido por Computadora (CNAN), con aplicación específica a las bases de datos de los proyectos de investigación del Laboratorio de Imagen y Espectroscopía por Resonancia Magnética del Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols”.

## CAPITULO 2 Métodos aplicados

### 2.1 Introducción

El presente capítulo proporciona una descripción de las bases de datos y de las diferentes etapas seguidas en su análisis predictivo/clasificativo.

### 2.2 Descripción de los datos empleados

Los datos utilizados en este trabajo están constituidos por diferentes tipos de imágenes IRM obtenidas de cerebro de ratón procedentes del Laboratorio de Imagen y Espectroscopía por Resonancia Magnética del Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” CSIC/UAM. Más concretamente se utilizaron las bases de datos de imágenes IRM procedentes de dos proyectos de investigación: 1) Estudio IRM de la regulación cerebral del apetito mediante imágenes pesadas en difusión y 2) Estudio IRM de la respuesta al tratamiento antiangiogénico durante el desarrollo de gliomas cerebrales implantados. A continuación se realiza una descripción más detallada de los datos empleados.

#### 2.2.1 IRM cerebrales del estudio: Modelos de difusión del agua cerebral durante la regulación del apetito

Esta base de datos está compuesta por las IRM cerebrales generadas durante el estudio de la regulación cerebral del apetito mediante imagen IRM pesada en difusión realizado por Blanca Lizarbe y colaboradores [30] [31].

En dicho estudio se obtienen IRM cerebrales de 8 ratones en diferentes estados de alimentación (alimentado/ ayunado) y el principal objetivo es tratar de caracterizar el estado de alimentación del individuo mediante el análisis y clasificación de las imágenes pesadas en difusión. El hecho de contar con este número de sujetos en dos estados determina que contemos con 16 patrones disponibles para presentar al análisis clasificatorio.

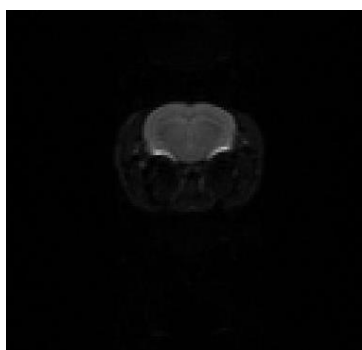


Figura 5: Esquema de sujetos medidos en el estudio.

Las imágenes IRM pesadas en difusión se consiguieron utilizando dos niveles del parámetro del peso en difusión “b” (“alto b” y “bajo b”) en tres direcciones ortogonales (H-F, A-P y L-R) y una

dirección de corte (axial). Para el análisis clasificatorio se realizó una selección del total de capturas. Se escogieron 11 imágenes de 1 dirección (Axial) y 2 valores bajos del parámetro b, acompañadas de otra selección con 11 imágenes, de 1 dirección (Axial) y 1 valor alto del parámetro b. Fueron escogidos solo 11 cortes, ya que en estos aparecía la información del área cerebral de interés (Hipotálamo) en este estudio. Esto reunió un total de 22 imágenes por cada sujeto, aunque las primeras dos en cada selección no fueron utilizadas por constituir imágenes de tomas basales y ser estas utilizadas como referencia para ajustar parámetros de las capturas. Un ejemplo de ellas se puede apreciar en la Figura 6.

Estas imágenes se encuentran en formato DICOM de 128 x 128 píxeles. Cada pixel mide la escala de gris desde 0 (negro) hasta  $2^{16}$  (blanco) y está representado por dos bytes (16 bits). De aquí calculamos que la información contenida por cada imagen alcanza los 32768 Bytes (aproximadamente 33 Kb). Si hacemos extensivo esto a la cantidad de imágenes que describe a cada sujeto, estamos hablando de que la cantidad de información asociada a las imágenes de cada sujeto es de 589824 Bytes (aproximadamente 600 Kb). Considerando la base de datos integrada por 16 sujetos, cada uno descrito de esa forma, quedaría finalmente una base de datos de 9437184 Bytes (aproximadamente 9 Mb).



**Figura 6:** Imagen representativa del Sujeto 1 en estado alimentado, con un valor de alto b y dirección de corte axial.

### 2.2.2 IRM cerebrales del estudio: Respuesta al tratamiento de Gliomas de alto grado (GL261) mediante Terapia Antiangiogénica

El contenido de esta base de datos incluye IRM cerebrales tomadas durante el seguimiento a un grupo de 28 ratones portadores de glioma GL261. Un grupo de estos ratones fueron sujetos a terapia antiangiogénica mediante la administración de Bevacizumab [32] [33], un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial VEGF necesario para el desarrollo de la vasculatura tumoral [34]. Esta base de datos fue creada por la Dra. Alexandra Borges del Instituto Portugués de Oncología (Lisboa, PT).

Brevemente, cada ratón fue seguido durante 8 semanas después de la implantación de las células cancerígenas GL261 con el objetivo de estudiar su evolución al tratamiento. Durante esta etapa fueron adquiridas imágenes pesadas en T1, T2, Difusión, Perfusión con Gd(III) DTPA (un agente de contraste paramagnético utilizado en clínica) que se utilizan para valorar si la respuesta al tratamiento es favorable o no. Estas capturas estuvieron espaciadas a razón de 4 días aproximadamente. La Figura 7 muestra el esquema general seguido durante esta

investigación. Durante el experimento los sujetos se dividieron en dos grupos: un grupo “control” sin tratamiento alguno y un grupo “tratado”, que recibió la dosis apropiada de Bevacizumab cuando el tumor había alcanzado unos 2 mm de diámetro aproximadamente. En el grupo “tratado” hubo individuos que respondieron al tratamiento, observando una reducción o desaparición del tumor y otros que no respondieron al tratamiento, que mostraron un desarrollo normal del tumor, como si no hubieran recibido tratamiento alguno. Las razones para esta diferente respuesta son desconocidas, pero resulta muy importante identificar cuanto antes aquellos individuos que no responden, pues esto permitiría intentar otros tratamientos alternativos. Esta clasificación entre “respondedores” y “no respondedores” en la fase inicial del tratamiento constituye el principal objetivo de este estudio.

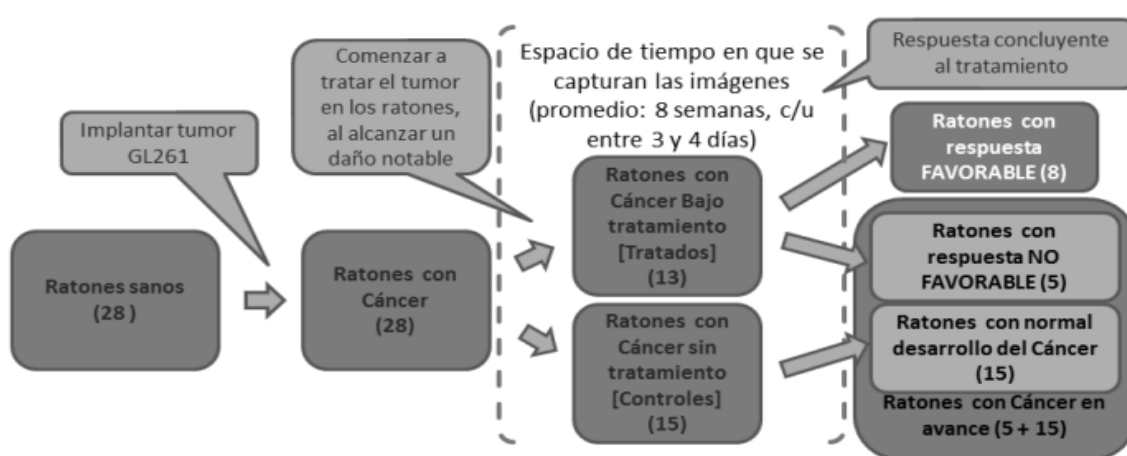


Figura 7: Seguimiento de la evolución de los sujetos estudiados.

Se estudiaron los distintos tipos de imágenes adquiridas, con el objeto de seleccionar el mejor tipo para el estudio clasificatorio, siendo seleccionadas las axiales del tipo T2 y las pesadas en difusión. Esta selección se debió a que estas son anatómica y funcionalmente las más completas.

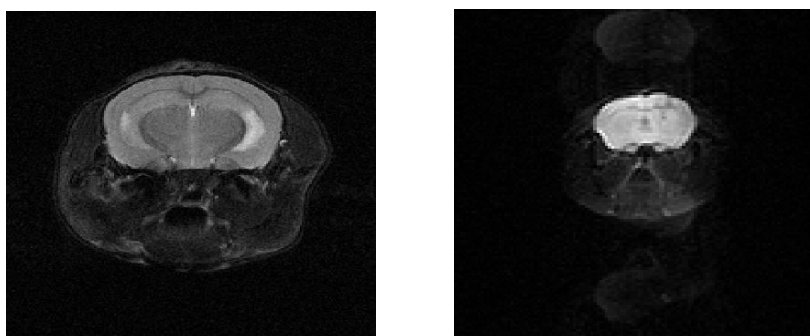


Figura 8: Ejemplo de selección: Ratón 7 cortes axiales. Izquierda T2, Derecha Difusión.

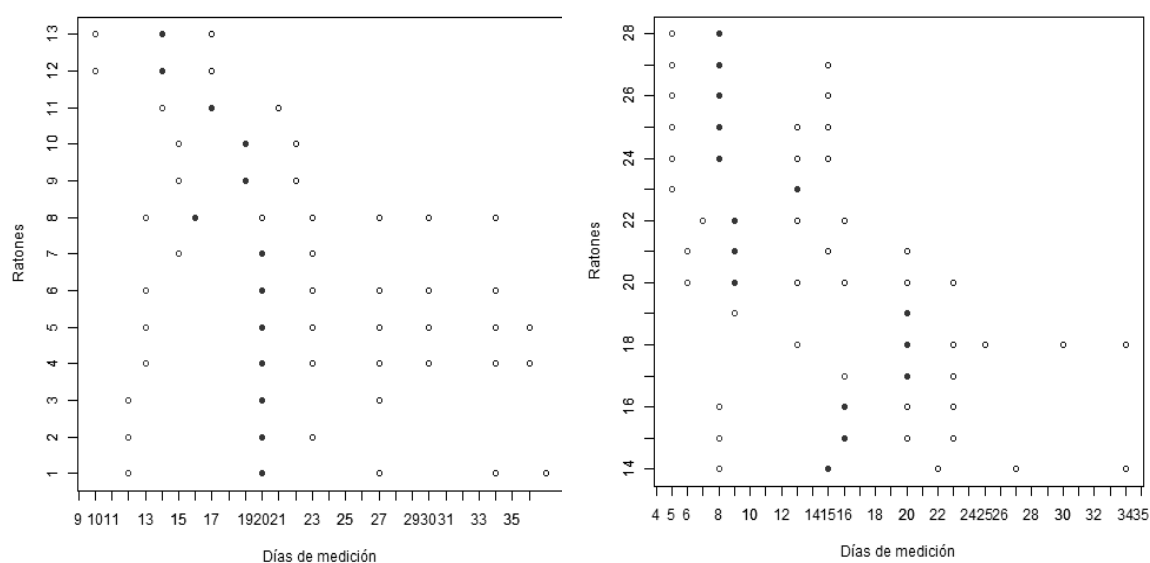
Durante la evolución de la enfermedad de cada animal se aplican criterios estándar [35] que determinan si el sujeto está evolucionando de manera favorable o no, y acorde a esto se etiquetan los sujetos en las clases “responde favorablemente” o no. En este contexto, resulta muy importante descubrir tempranamente cuál será la evolución al tratamiento para

determinar si dicho tratamiento se mantiene o si se cambia. Esto pone de relieve lo importante que resulta encontrar un sistema clasificador que realice dicha tarea de forma automatizada, pues puede ahorrar muchos sufrimientos a los pacientes no respondedores al aconsejar un cambio de tratamiento suficientemente pronto. Los criterios de respuesta permiten etiquetar los datos según el resultado de la evolución, como se muestra en la Tabla 6.

**Tabla 6: Respuesta al tratamiento de los sujetos estudiados.**

	<b>Sujetos (Ratones) con respuesta favorable</b>	<b>Sujetos (Ratones) con respuesta no favorable</b>	<b>Totales por Grupos</b>
<b>Sujetos bajo tratamiento</b>	1, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11 (8)	2, 7, 8, 12, 13 (5)	<b>13</b>
<b>Sujetos Controles</b>	-	14....28 (15)	<b>15</b>
<b>Totales según respuestas</b>	<b>8</b>	<b>20</b>	<b>28</b>

La figura 9 muestra los días de medición en cada individuo del estudio y los días cuyas imágenes fueron escogidas. Dado que nuestro interés es predecir la respuesta al tratamiento de la manera más temprana posible, solo utilizaremos en nuestro sistema de clasificación automática las imágenes correspondientes a los dos primeros días de adquisición de datos.

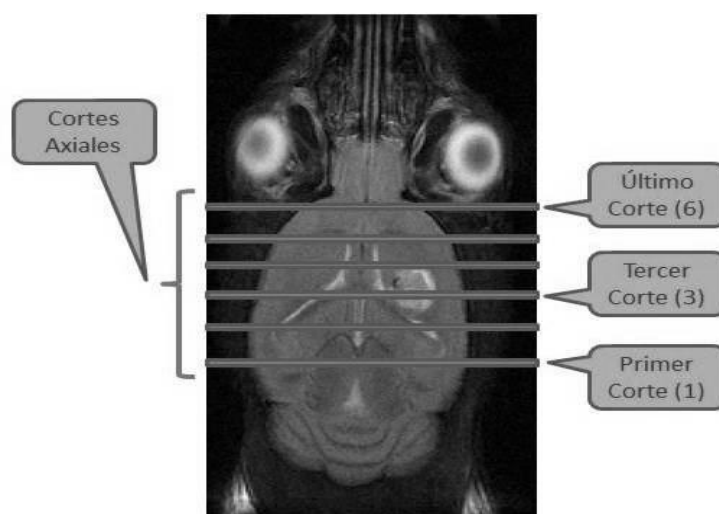


**Figura 9: Días de captura, a la izquierda los Tratados y a la derecha los Controles.**

Las capturas realizadas incluyen cortes axiales de toda el área cerebral. Para este estudio solo resultaba necesario utilizar las secciones (slices) que contuviesen información relativa al área afectada por el tumor. Por esta razón fueron escogidos, dentro del grupo de imágenes relativas a los días y tipos seleccionados, los cortes que cubren el área de interés.

En cada medición del grupo de IRM pesadas en difusión aparecen 66 imágenes. De ellas 12 son basales (utilizadas para corregir parámetros de captura de las imágenes). Las restantes fueron capturadas en 6 cortes utilizando 3 direcciones, y 3 valores del parámetro b. Para la selección se tienen en cuenta todas las direcciones y valores de b, pero solo los cortes que registren el

área afectada por el tumor.



**Figura 10: Cortes (slices) de las IRM axiales pesadas en difusión.**

Después de una inspección visual se concluyó que los terceros cortes eran los que ocupaban principalmente este espacio. En el caso de las mediciones del grupo de imágenes tipo T2 aparecen 15 cortes axiales diferentes y luego de las realizar una inspección visual se concluyó que las numeradas entre el 5<sup>to</sup> y 10<sup>mo</sup> corte, contenían la información del área afectada.

Al concluir las selecciones antes comentadas, se crearon dos bases de datos integradas por los grupos de imágenes T2 y por las pesadas en difusión, respectivamente, para cada uno de los sujetos estudiados tanto tratados como controles. En el caso de las pesadas en difusión (DICOM de 128 x 128 px) quedaron 9 imágenes/cortes, por cada día. Cada imagen con 32768 Bytes (aproximadamente 33 Kb), y por cada sujeto fueron seleccionados los dos primeros días, lo que representa que cada sujeto está representado por 589824 Bytes (aproximadamente 600 Kb) y la base de datos con los 28 sujetos contaría con 16515072 Bytes (aproximadamente 17 Mb). Aplicando el mismo cálculo a la base de datos del tipo T2, pero teniendo en cuenta que cada imagen (DICOM de 192 x 256 px) está descrita por 49152 píxeles o 98304 Bytes y que fueron seleccionadas 6 imágenes por cada uno de los dos días seleccionados, quedaríamos con que por cada sujeto esta descrito por una cantidad de información de 1179648 Bytes (aproximadamente 1.2 Mb), y la base de datos en su conjunto por unos 33030144 Bytes (aproximadamente 35 Mb).

En cada una de las bases de datos es interesante apreciar la enorme cantidad de información que describe a cada sujeto-patrón. Esta gran cantidad de datos presentes, típicos en el uso de imágenes como portadores de información, añade complejidad al sistema de clasificación automática.

### 2.3 Métodos de pre-procesamiento

En este epígrafe se explicarán cómo fueron realizados los procesamientos destinados a transformar las imágenes en una nueva base de datos numéricos matriciales que permita y

facilite su procesamiento por parte del sistema de clasificación automática. Estas manipulaciones fueron definidas como pre-procesamiento en el epígrafe 1.3. Tal como allí se menciona, el pre-procesamiento incluye tratamiento digital sobre las imágenes y otros estadísticos.

A partir de este epígrafe se considerará que los datos estudiados se encuentran divididos en tres bases de datos: dos que contienen las imágenes relacionadas al estudio de respuesta al tratamiento antiangiogénico, bien pesadas en difusión ("**Cáncer\_DWI**") o pesadas en T2 ("**Cáncer\_T2WI**"); y una que tercera contiene las imágenes relativas al estudio de los modelos de difusión en estado de alimentación, pesadas en difusión ("**Alimentación\_DWI**"). La composición detallada de estas bases de datos fue comentada en 2.2.1 y 2.2.2 respectivamente.

### 2.3.1 Recorte y extracción de regiones de interés

Como antes se comentó, las imágenes capturadas tienen un tamaño de 128 x 128 pixels en el caso de las pesadas en difusión ("**Cancer\_DWI**" y "**Alimentación\_DWI**") y 192x256 pixels en el caso de las pesadas en T2 ("**Cancer\_T2WI**"). En ellas, observada desde la vista correspondiente (Axial), el cerebro aparece solo en la parte central de esta imagen (ver Figuras 6 y 8). De manera que el área cerebral (la de interés para el análisis) solo ocupa una pequeña porción de la imagen total. Por eso se hace importante reducir al máximo el área de imagen que se utilizará en el análisis, para que solo incluya el área de interés (cerebro). En este epígrafe se describen los recortes practicados a cada imagen para reducir el volumen de los datos y eliminar de esta gran parte del área sin interés para el estudio.

Para la separación del área cerebral se aplican técnicas de separación de objetos, las cuales son viables de aplicar en imágenes con ciertas condiciones de contraste que lo permiten. En este tipo de imagen, el cerebro resalta por ser un área con un tamaño apreciable, brillo uniforme, y bordes con aceptable separabilidad. Para lograr esta separación se utilizaron funciones propias y la biblioteca de funciones (Framework) desarrollada por Jiehua Lia [36], el cual consigue eliminar el área externa al cerebro dejando solo la región de interés. Como resultado de la ejecución del código las imágenes muestran un aspecto como el de la Figura 11. En estas imágenes es apreciable la eliminación de elementos en la imagen que no aportan información de interés, ya que están fuera del área estudiada (cerebro), y que pueden ser fuente de confusión y ruido para los algoritmos clasificadores. Finalmente queda una nueva imagen con solo la región de interés (ROI), y el resto de la imagen en pixeles nulos (negros).

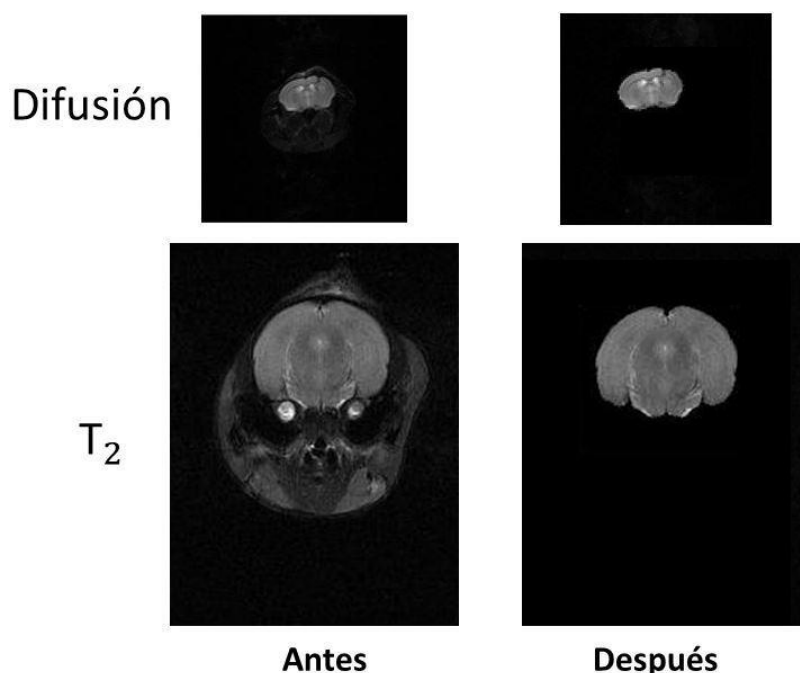


Figura 11: Imágenes antes (izquierda) y después (derecha) de la extracción de ROIs.

Después de aplicada la extracción de ROIs, se evidenció que es posible reducir considerablemente el tamaño de las imágenes, de forma que se preserve la información de interés y se elimine el perjudicial ruido. Para lograr esto, se realizó un recorte de las imágenes. Este comenzó con una inspección automática que permitió acotar el área que ocupa el cerebro de todo el conjunto, y determinar el área que se seleccionaría en todas ellas (imagen rectangular), sin llegar nunca a eliminar regiones de interés y cuidando que el área seleccionada tenga el mismo tamaño en cada una de las imágenes que integran la base de datos. Como resultado de aplicar el código de recorte, se puede apreciar una notable reducción de las imágenes (ver figura 12), quedando finalmente una imagen de 40 x 31 píxeles en el caso de la base de datos "Cancer\_DWI"; de 103 x 97 píxeles para "Cancer\_T2WI" y de 41 x 30 píxeles en "Alimentación\_DWI".

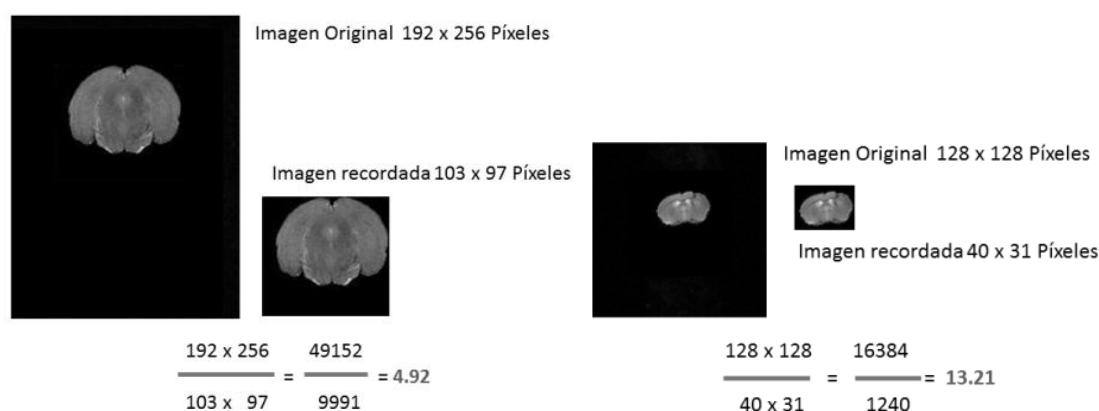


Figura 12: Imágenes representativas "antes" y "después" del recorte, de "Cancer\_T2WI" y de "Cancer\_DWI".

Cabe mencionarse aquí que el recorte actúa de manera simple, eliminando el área que no es



de interés en las imágenes, por lo que no introduce ruido alguno sobre los patrones. A su vez brinda la ventaja de reducir el tamaño de los datos y eliminar zonas con características discriminantes que no tengan significado real sobre el problema en cuestión.

### 2.3.2 Registro/alineamiento espacial

Durante la captura de las imágenes pueden aparecer ligeras variaciones de posición con respecto a la ubicación del área de interés en el estudio. Esto es notablemente negativo para el estudio clasificatorio, ya que se pierde en muchos puntos de la comparación el significado de este análisis, al no tener los píxeles de la misma posición el mismo “significado” en todas las imágenes. Con el sentido de hacer coincidentes espacialmente estas imágenes, se realiza un registro/alineamiento entre los cortes/slices correspondientes que representan a cada sujeto [37].

El registro/alineamiento consiste en que dadas dos imágenes (una de referencia y una objeto, la primera cumple ciertas condiciones de buena representación y la segunda no) se aplican transformaciones geométricas sobre la imagen objeto con el fin de que esta se asemeje a la imagen de referencia lo máximo posible.

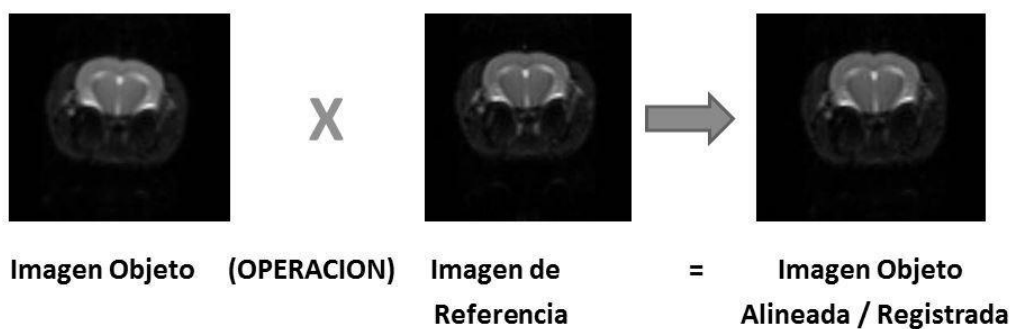


Figura 13: Manipulación durante un Registro/Alineamiento.

Los parámetros de un algoritmo de alineamiento suelen organizarse de la siguiente forma:

**Dimensionalidad:** Aquí se representa la dimensión de las imágenes objetos antes y después de ser alineadas.  $2D \rightarrow 2D$ ,  $2D \rightarrow 3D$ ,  $3D \rightarrow 3D$ .

**Sujeto y Modalidad:** Representa la referencia para alinear, que puede ser para homogeneizar varias imágenes del mismo tipo dentro de un sujeto (*Intra-sujeto*), varias imágenes de diferentes sujetos pero del mismo tipo (*Inter-sujeto*), o varias imágenes de diferente tipo de un mismo (*intra-modalidad*) o de distintos tipo (*inter-modalidad*).

**Tipos de transformación o variación:**

Lineal [38]:

*Rígido*, es el recomendado en estructuras óseas o delimitadas por huesos.

*Afines*, los cuales intentan compensar linealmente las distorsiones.

No Lineal o Elástico [39]:

- Globales: La transformación afecta a la totalidad de los píxeles de la imagen.
- Locales: La influencia de la transformación depende de la posición de cada píxel en la imagen

Para este estudio se busca que entre los distintos sujetos sea posible ajustar transversalmente los elementos que definen a cada uno. Esto ha determinado que sea necesario realizar un registro/alineamiento *Inter-sujeto* (se estandarizan los cortes de diferentes sujetos) e *Intra-modalidad* (imágenes del mismo tipo). No se le encontró sentido a los registro/alineamiento *Inter-modalidad* ni *Intra-sujeto*.

Para practicar el registro/alineamiento se utilizó la biblioteca para Registro Automático de Imágenes AIR 5.0 [40], la cual es servida como un paquete de aplicaciones de código abierto y libre distribución. Además permite las diferentes categorías de registro antes comentadas y está avalado por su tiempo de vida y su amplia aplicación en imágenes biomédicas. Fueron escogidos como imágenes de referencia los cortes/slices correspondientes al sujeto número 4 por observarse mediante una inspección directa de las imágenes en este una buena regularidad espacial. En la siguiente figura se aprecia el efecto de la operación sobre una imagen T2 utilizada.

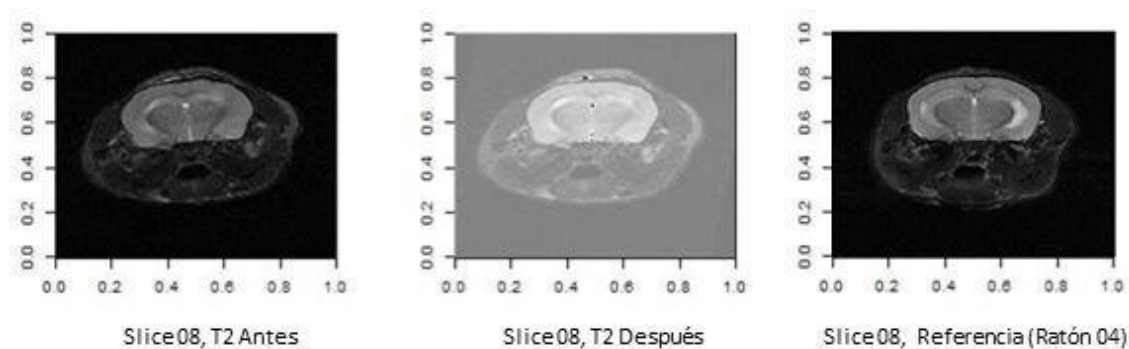


Figura 14: Registro/alineamiento en una imagen de "Cancer\_T2WI".

Conviene señalarse que la aplicación del Registro/Alineamiento debe realizarse con sumo cuidado, pues su objetivo es buscar una mayor coincidencia espacial entre las imágenes donde es utilizado. Sin embargo de ser aplicado sobre imágenes defectuosas/ruidosas, lejos de lograr el efecto de normalización espacial deseado, puede alejar los elementos comunes a estudiar en las distintas imágenes.

### 2.3.3 Reducción dimensional con Análisis de Componentes Principales (ACP)

Una vez realizados los procesos necesarios sobre las imágenes directamente es posible convertir estas a patrones numéricos y realizar sobre estos otro tipo de pre-procesamiento que permita obtener un resumen más representativo de la información contenida en estos para los futuros análisis clasificatorios en cuestión.

La reducción de los datos generalmente implica una simplificación de estos. Esta simplificación siempre es atractiva por la reducción de tiempo y recursos que acarrea, pero en muchos casos

resulta imprescindible ya que el volumen dimensional de los datos resulta difícil de manejar o incluso intratable. En el caso de los diferentes análisis automáticos, el exagerado volumen de datos puede causar problemas como un elevado coste computacional o espacial (memoria) y peor aún, puede afectar el resultado final ya que el ruido presente en estos suele contaminar el proceso. De estas razones se desprende la idea de lo importante que resulta encontrar (siempre que sea posible) una representación cercana de los datos a procesar, que a su vez ocupe un espacio más reducido. El objetivo de este sub-epígrafe es explicar el Análisis de los Componentes Principales, método que permite reducir el número de características que describen a cada patrón y logra una representación más eficiente, o sea más compacta.

Los métodos de reducción de dimensionalidad buscan transformar los datos originales de tal forma que la nueva representación capture el máximo de información contenida en los datos originales, a la vez que se minimiza la dimensión (número de atributos) de los datos tras la transformación.

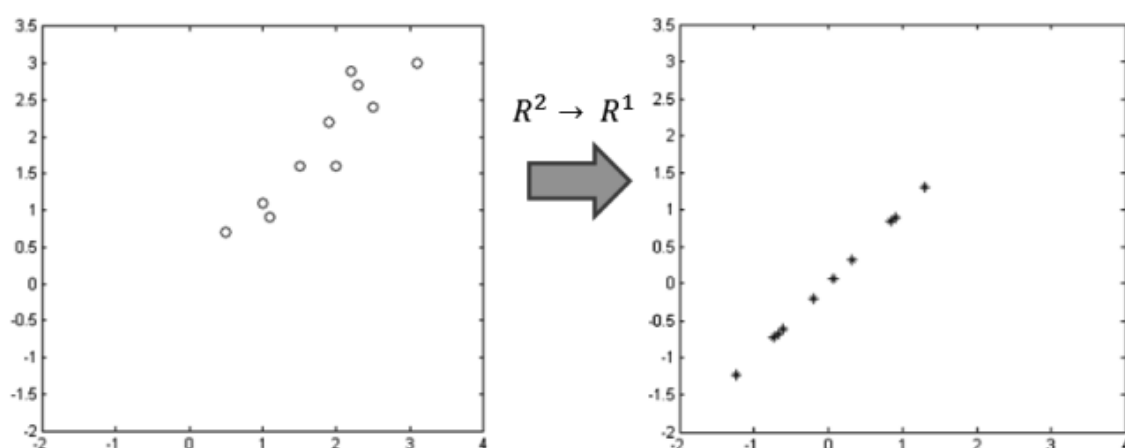


Figura 15: Reducción de dimensión.

Existen diferentes métodos de reducción de dimensionalidad, que se pueden clasificar en dos grupos. El primero se basa en eliminar atributos siguiendo un criterio que depende del método, dejando así solo una parte de interés de los datos. Dicha estrategia se conoce como *Selección de Atributos*. El otro grupo consiste en crear transformaciones de los datos, de manera que sea posible representar estos hacia un nuevo espacio característico que represente mejor la varianza general de los datos. Dicha estrategia se conoce como *Extracción de Características*.

La Selección de Características se comentó en el sub-epígrafe 2.3.1. Este método suele aplicarse de forma supervisada.

El ACP [41], tiene como objetivo buscar la reducción de los datos mediante el análisis de los autovectores de la matriz de covarianza de los datos originales ("Componentes") y la selección de los  $K$  que mejor representan (principales) a dichos datos. Al proyectar dichos datos sobre los autovectores que más "resumen" los datos ("componentes principales"), se consigue una representación más reducida de estos ( $K < \text{Dimensión [Datos]}$ ). No se descartan atributos propiamente dichos como ocurre en los métodos de selección de atributos. Esto constituye en

principio una ventaja del método ya que resume los datos con una mínima pérdida de información buscando una representación en un formato más eficiente y compacto. ACP funciona como una transformación lineal cuyo objetivo es transformar el espacio de representación  $P$  en uno nuevo  $P'$  en el que los datos no estén correlacionados (la matriz de covarianza en  $P'$  será diagonal). Es decir, se trata de encontrar un nuevo conjunto de ejes ortogonales que capture la máxima varianza de los datos originales.

El algoritmo ACP que hemos aplicado tiene las siguientes etapas:

1. Partir de la matriz que contiene los Vectores - Patrones.
2. Calcular la transformada para encontrar los Componentes Principales del conjunto de entrenamiento (vectores y valores propios) 'eigenspace'.
  - a. Centrar los atributos: Sustraer de cada atributo (vectores columnas) su media.
  - b. Calcular la matriz de covarianza de los vectores característicos centrados.
  - c. Calcular los auto-vectores de la matriz de covarianza de (b).
  - d. Quedarse con los  $K$  autovectores de mayor autovalor, según un determinado criterio: que la varianza total sea un % determinado de la original, que  $K$  sea un valor previamente determinado, etc.
3. Proyectar las imágenes de entrenamiento sobre ese espacio de vectores propios 'eigenspace'.

En este trabajo fue empleada una implementación propia de ACP. Fue necesario utilizar directamente la covarianza de los datos ya que la configuración de la matriz que representa estos (rectangular horizontal, con  $b \gg \gg \gg A$ ) no permitió los cálculos utilizando descomposiciones SVD. Los resultados retornan una nueva matriz, cuyas filas número de filas es igual a la anterior, pero el número de columnas, es al menos menor en uno que el número de filas, y los valores representan la proyección de los datos originales a un sub-espacio donde se maximiza la varianza contenida en estos. Teniendo en cuenta que en la nueva matriz de datos cada patrón o sujeto está compuesta por solo 12 características como máximo, la reducción de los datos lograda es muy notable.

## 2.4 Métodos de clasificación

En este epígrafe se estudia la creación de un Predictor/Clasificador que dado un patrón (información representativa de un sujeto) permita identificar la clase o grupo al que pertenece. Es bueno recordar que el objetivo principal de este estudio es precisamente clasificar/predecir con el mayor acierto posible el grupo al que pertenecen las imágenes, con el tipo de información y herramientas computacionales disponible [42].

Como resultado de estudios presentados en el Capítulo 1, se concluyó utilizar en la situación abordada los siguientes:

- Como métodos de predicción/clasificación: Máquina de Vectores de Soporte (SVM), Redes Neuronales Artificiales (NN) y Análisis del discriminante Lineal (ADL) y Cuadrático (ADC), por los mencionados buenos resultados con el tipo de información asociada al problema: imágenes (cortes/slices con alta dimensión) de resonancia magnética (IRM).

- Como método de pruebas para cálculo y cuantificación del resultado al aplicar los métodos de predicción/clasificación: "Leave One Out" (LOOCV), por parecer este el más apropiado al tratarse bases de datos de escasos patrones-sujetos. Este repite el entrenamiento según el número de patrones en la base de datos, siempre dejando uno para pruebas y utilizando el resto para construir el clasificador. Finalmente calcula el error y matriz de confusión teniendo en cuenta todas las ejecuciones (ver Figura 15).

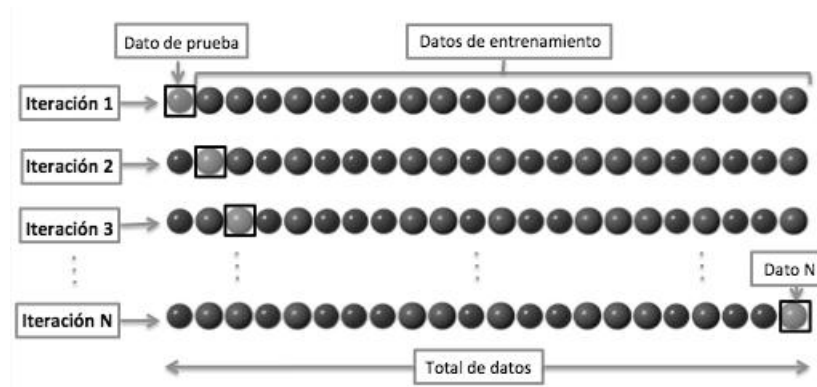


Figura 16: Validación Cruzada dejando un elemento fuera (Leave-One-Out-Cross-Validation) [43].

La aplicación de los métodos se realizó respetando los pasos estándares seguidos por los algoritmos de clasificación:

- Separación de conjuntos de datos de entrenamiento y pruebas.
- Entrenamiento del clasificador, utilizando el conjunto de datos de entrenamiento.
- Predicción de las clases de los datos de prueba mediante el uso del clasificador.
- Evaluación del resultado del clasificador mediante comparación con las clases reales con las clases Predichas.

#### 2.4.1 Máquina de Vectores de Soporte (SVM)

Las SVM son un conjunto de algoritmos de aprendizaje supervisado muy empleados en problemas de clasificación y regresión [44]. Las SVMs realizan una transformación de los datos originales en la que construyen hiperplanos que intentan separar lo mejor posible los patrones de acuerdo con sus clases. Entre las principales opciones para configurar su funcionamiento y rendimiento están:

- **La Función Kernel:** Representa la manera funcional de construir el hiperplano de separación, e incluye funciones como la Lineal (Ver figura 19), Cuadrática, Polinomial, Perceptrón, Radial-Gaussiana.
- **El método de separación de los hiperplanos:** Detalla la manera de tener en cuenta los errores para seleccionar el hiperplano óptimo e incluye el método de margen blando (soft margin o SMO), el de programación cuadrática (quadratic programming o QP) y el de mínimos cuadrados (Least Squared o LS).

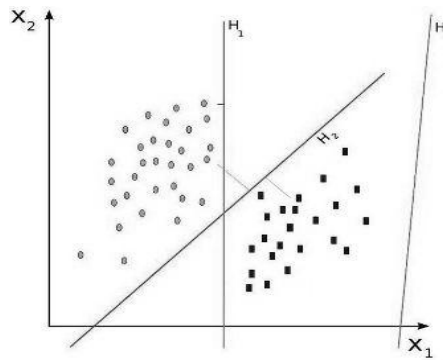


Figura 17: SVM con dos conjuntos representados en 2D [45].

### 2.4.2 Redes Neuronales Artificiales

Redes Neuronales Artificiales (RNA) o Artificial Neural Networks (ANN). Bajo este nombre se denomina a las redes de nodos (conocidos como neuronas) interconectados, que colaboran entre sí para generar un estímulo de salida y cuyo esquema de interconexión está inspirado en el funcionamiento de las redes del sistema nervioso de los organismos biológicos [46].

Su funcionamiento implica dos etapas principales [47]:

- **Aprendizaje:** Proceso mediante el cual la estructura de la red (sus conexiones generalmente) se modifican para lograr una mejor adaptación (conocimiento) en un procesamiento determinado. Esta se busca generalmente de manera supervisada presentando entradas con sus salidas correspondientes. Esta etapa suele consumir una cantidad de tiempo y de recursos de acuerdo al volumen de datos manejados, tamaño de la estructura y precisión requerida en el aprendizaje.
- **Uso, prueba, o aplicación:** Generalmente rápido. Consiste en una vez entrenada la red, calcular las predicciones en los datos de prueba.

Las aplicaciones de las RNA suelen ser problemas de clasificación, reconocimiento de patrones, y creación de modelos complejos o de alto paralelismo. Algunas pueden aprender durante su uso o aplicación, lo que les permite funcionar en “tiempo real”. Debido a esto y a su posibilidad general de representar cualquier modelo que relacione entradas con salidas (mapping), suelen ser bastante útiles.

En este trabajo se utilizaron redes neuronales tipo “*perceptrón*” multicapa con entrenamiento “*backpropagation*” al ser las redes usadas generalmente en el Estado del Arte (Sub-epígrafe 1.4.3).

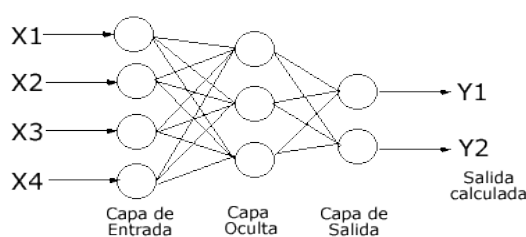


Figura 18: Perceptrón Multicapas.

Este tipo de redes cuenta con una capa de neuronas de entradas, con un número de neuronas igual a la cantidad de variables de entrada asociadas; una capa de neuronas de salida con número de neuronas según la dimensión de la salida requerida; y tantas capas ocultas con tantas neuronas ocultas como se quieran; aunque es recomendado para simplificar la estructura de esta red una sola capa o a lo sumo 2, con cantidad de neuronas numéricamente entre la cuarta parte y el doble de las de entrada [48].

La función de transferencia utilizada es la Sigmoide Tangencial o la Sigmoidea Tangencial Hiperbólica. Por otra parte el algoritmo de aprendizaje que se utiliza es el Backpropagation de "Levenberg-Marquardt" [49].

### 2.4.3 Clasificación previo Análisis Discriminante Lineal y Cuadrático

Este tipo de técnica tiene como objetivo encontrar una transformación de los datos originales de tal forma que en el espacio nuevo los patrones de diferentes clases tiendan a estar separados mientras que patrones de igual clase tiendan a estar cerca [50]. En este epígrafe se presentan brevemente los dos tipos de Análisis del Discriminante (AD) o en inglés Discriminant Analysis (DA) más conocidos: el Lineal (ADL) [51], o Linear Discriminant Analysis (LDA) que es también conocido como el Discriminante Lineal de Fisher en honor a su inventor Ronald A. Fisher; y el cuadrático (ADC) o Quadratic Discriminant Analysis (QDA) [52].

ADL busca una proyección lineal en la que se maximiza la separabilidad entre las medias de cada clase manteniendo mínima la varianza de los datos.

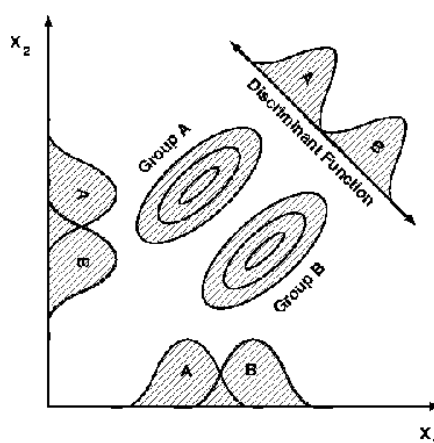


Figura 19: Función Discriminante Lineal [53].

Por otra parte ADC, aunque comparte la idea de funcionamiento de ADL, es considerado una

versión más general, ya que concibe que las clases disjuntas puedan tener diferentes matrices de covarianza y asume una transformación cuadrática (curva). Esto permite una mejor separación sobre los datos que el realizado por ADL aunque puede acarrear sobreajuste cuando el tamaño de la muestra empleada para crear la región de decisión es significativamente pequeño.

Después de encontrar la proyección de los datos que satisfaga los criterios de separabilidad entre las clases, se clasifica utilizando el criterio probabilístico o de Bayes [54].

## 2.5 Métodos de análisis de los resultados

Como resultado de las pruebas realizadas fueron obtenidos los resultados con la estructura que aparece en la tabla 7 para cada una de las combinaciones de métodos aplicadas sobre las bases de datos empleadas.

Tabla 7: Ejemplo de Resultados obtenidos.

Funciones	Núm. de Caract.	Sujetos Fallidos	Error	MC 11	MC 21	MC 12	MC 22	Tiempo (s)
Linear	3	8 14	0.125	6	2	0	8	0.3555
Linear	15	2 3 5 9 10 15 16	0.4375	5	3	4	4	0.3748
Quadratic	2	1 2 4 5 7 8 10 14	0.5	3	5	3	5	0.4384
Quadratic	3	1 2 4 7 8 10 11 14	0.5	3	5	3	5	0.434

Los valores de rendimiento que consideramos más relevantes son el error, y la sensibilidad obtenida de las Características Operativas del Receptor o en inglés Receiver Operating Characteristic (ROC) [42]. Estos están incluidos en los 4 valores presentes en la matriz de confusión (ver tabla 11), Estos pueden calcularse a partir de los 4 valores presentes en la matriz de confusión (ver tabla 11):

- **Sensibilidad** o Razón de Verdaderos Positivo:  $RVP = VP/TP = VP/(VP+FN)$
- **Error:**  $ERR = (FP+FN)/T$ , o **1-ACC**

		Realidad		Totales Predichos
		P	N	
Predicción	P'	Verdaderos Positivos MC 11	Falsos Positivos MC 12	TP'
	N'	Falsos Negativos MC 21	Verdaderos Negativos MC 22	TN'
Totales Reales		TP	TN	T

Figura 20: Matriz de confusión.

Una vez realizadas todas las pruebas y obtenidos los errores y sensibilidades aplicamos una serie de análisis que permitieran investigar el efecto de los siguientes factores:



- Tipo de imágenes (T2 Difusión)
- Uso de pre-procesamientos ( Alineamiento, Recorte, aplicación del Alineamiento y Recorte)
- Aplicación del ACP
- Combinación de sujetos controles para aumentar el tamaño de la muestra durante el entrenamiento
- Tipo de clasificador utilizado ( SVM, RNA, AD)

Finalmente durante las comparaciones para determinar las ventajas e inconvenientes de cada configuración, fueron utilizados “test de Wilcoxon” [55] y comparaciones entre los porcentajes de aciertos. Con este tipo de test es posible analizar la relación entre una variable cuantitativa y una cualitativa utilizando un ordenamiento o ranking [55]. En nuestro caso esto resulta interesante, pues habiendo realizado diferentes pruebas de clasificación, podemos contar los errores (u otras medidas derivadas de la matriz de confusión). Estas pruebas fueron realizadas considerando los datos con muestras de tamaño pequeño y sin asumir normalidad.

El resto de las variables fueron analizadas utilizando **R** [56]. En ellas se tiene en cuenta el número de aciertos significativos o mayores que los logrados con el “clasificador por mayoría”, el cual predice para cada patrón de prueba la misma clase: la clase mayoritaria en entrenamiento. También se presentan los valores Óptimos y medios alcanzados, para describir la efectividad general de cada efecto.

## 2.6 Conclusiones

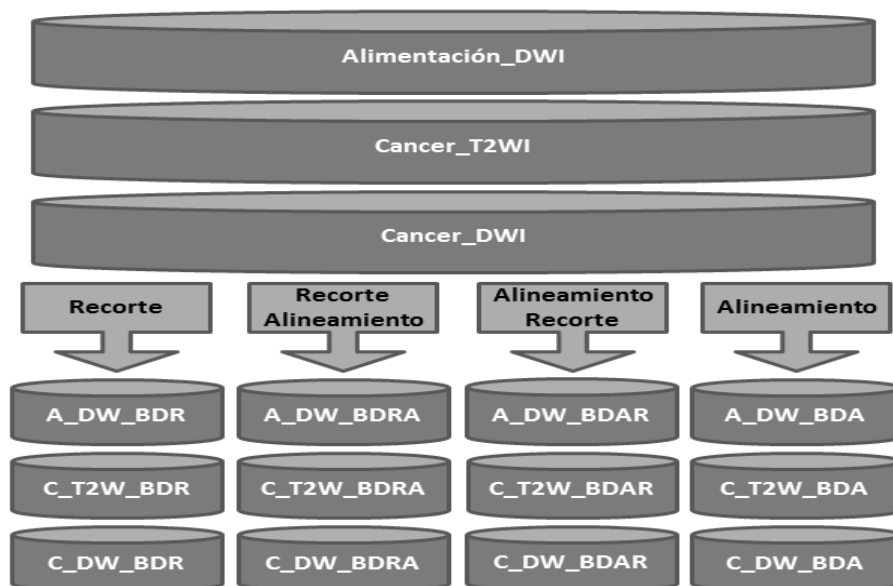
En este capítulo se han presentado la metodología que se emplea en este TFM. Una de las bases de datos del estudio consta solamente de imágenes de Difusión, y la otra de este tipo de imágenes más otras obtenidas por T2. Inicialmente se realizó un proceso de selección de los tipos de imágenes a utilizar, pues las imágenes que serían utilizadas debían ser apropiadas de acuerdo con la necesidad de contenido discriminante y a la vez ser homogéneas para cada uno de los sujetos a discriminar. Las bases de datos, que resultaron después de este proceso selectivo se resumen en la siguiente tabla.

**Tabla 8: Bases de datos utilizadas inicialmente.**

Base de datos	Tamaño	Descripción
“Alimentación_DWI”	9 Mb	16 sujetos, 18 imágenes DICOM de 128 x 128 Pixeles
“Cancer_DWI”	17 Mb	28 sujetos, 18 imágenes DICOM de 128 x 128 Pixeles
“Cancer_T2WI”	35 Mb	28 sujetos, 18 imágenes DICOM de 192 x 256 Pixeles

A partir de esta selección, fue posible que se hicieran dos pre-procesamientos sobre las imágenes: un alineamiento espacial y una extracción de ROIs con recorte. Como resultado de la aplicación de estos sobre cada una de las 3 bases de datos inicialmente definidas, fue posible obtener 4 nuevas. Estas responden a las posibles combinaciones de estos dos procesos. El objetivo de crear estas está dado por el interés de estudiar cómo puede incidir

sobre la clasificación, tanto el uso individual de estos como su uso y orden combinados.



**Figura 21: Bases de datos obtenidas después de los pre-procesamientos.**

Es importante señalar que el alineamiento no cambio la forma inicial de las bases de datos, pero si el recorte. En la siguiente tabla se muestra un resumen del estado de las bases de datos a las que fue aplicado el recorte. Se aprecia que hubo reducciones aproximadamente entre un 33 y un 6.5 por ciento.

**Tabla 9: Bases de datos recortadas.**

Base de datos	Tamaño	Descripción
"A_DW_BDR", "A_DW_BDRA" "A_DW_BDAR"	730 Kb	16 sujetos, 18 imágenes DICOM de 40 x 31 Pixeles
"C_DW_BDR" "C_DW_BDRA" "C_DW_BDAR"	1.1 Mb	28 sujetos, 18 imágenes DICOM de 41 x 30 Pixeles
"C_T2_BDR" "C_T2_BDRA" "C_T2_BDAR"	10 Mb	28 sujetos, 18 imágenes DICOM de 103 x 97 Pixeles

Posterior a los mencionados pre-procesamientos que dejaron lista las 12 configuraciones resultantes de las 3 bases de datos originales, se aplicó el ACP sobre cada una de ellas. Con esto se crearon 15 nuevas configuraciones que representan a cada una de las anteriores. Aunque este proceso si tuvo cierta demora y carga en los recursos del ordenador se apreció una notable reducción. Nótese en la figura 9, el efecto de la aplicación de ACP. El tamaño queda en función de la cantidad de componentes que se desean extraer, que como máximo debe ser una cifra menor que la cantidad de patrones que se disponen, para mantener una

matriz cómoda (rectangular vertical) para los algoritmos clasificadores. Lo interesante de estas bases de datos es que representan los elementos característicos ordenados de acuerdo a la cantidad de varianza contenida de mayor a menor, por lo que la reducción desde los algoritmos clasificadores solo implicaría realizar una selección de los N primeros que se deseen.

**Tabla 10: Resultados en las bases de datos luego de aplicar ACP.**

Base de datos	Tamaño	Descripción
"Alimentación"	512 Bytes	16 filas (1 por patrón) x Componentes principales seleccionados [1, 15] + el atributo "clase"
"Cáncer"	1.6 Kb	28 filas (1 por patrón) x Componentes principales seleccionados [1, 27]+ el atributo "clase"

A partir de este momento se dispuso de 30 configuraciones distintas de bases de datos que fueron generadas utilizando las 3 primeras que fueron descritas con anterioridad.

Para la aplicación de cada una de las técnicas comentadas en este epígrafe se creó el código correspondiente en Matlab. Estos códigos están organizados de forma modular, y preparados para su uso desde el intérprete de funciones.

Finalmente se aplicaron pruebas con los algoritmos de clasificación descritos en 2.4 sobre cada una de las bases de datos que lo permitieron. Estos fueron utilizados con al menos dos tipos de configuraciones y dos cambios de estas. En cada una de estas pruebas se almacenaron detalles de las configuraciones utilizadas, el tiempo y la matriz de confusión. Estos resultados son almacenados en un formato mostrado como el de la Tabla 7, para su análisis, el cual es mostrado en el Capítulo 3.

## CAPITULO 3 Análisis de los resultados

### 3.1 Introducción

En este capítulo se exponen y analizan los resultados obtenidos de las diferentes combinaciones de métodos aplicados, con el objetivo general de determinar cómo inciden sobre el resultado los diferentes tipos de procesamiento considerados. En función de esto se propondrá el mejor esquema de métodos a seguir.

### 3.2 Pruebas realizadas

Durante los experimentos se emplearon dos métodos de pre-procesamiento, un método de reducción de dimensionalidad y tres tipos de clasificadores sobre cada base de datos. El esquema de pruebas seguido en las bases de datos obtenidas como resultado de las investigaciones de activación cerebral (“Estados de la alimentación” y “Cáncer”) puede apreciarse en la Figura 22. Además, en el caso de la relacionada con “Cáncer”, se pudo ensayar la incorporación de sujetos “controles” (con tumor pero sin recibir tratamiento) como patrones para mejorar el entrenamiento, y se estudió la influencia sobre el resultado de utilizar imágenes de diferente tipo (T2 y Difusión). Las tablas que muestran los resultados de estos procesos aparecen en los anexos II y III y tienen la estructura mostrada en la Tabla 7.

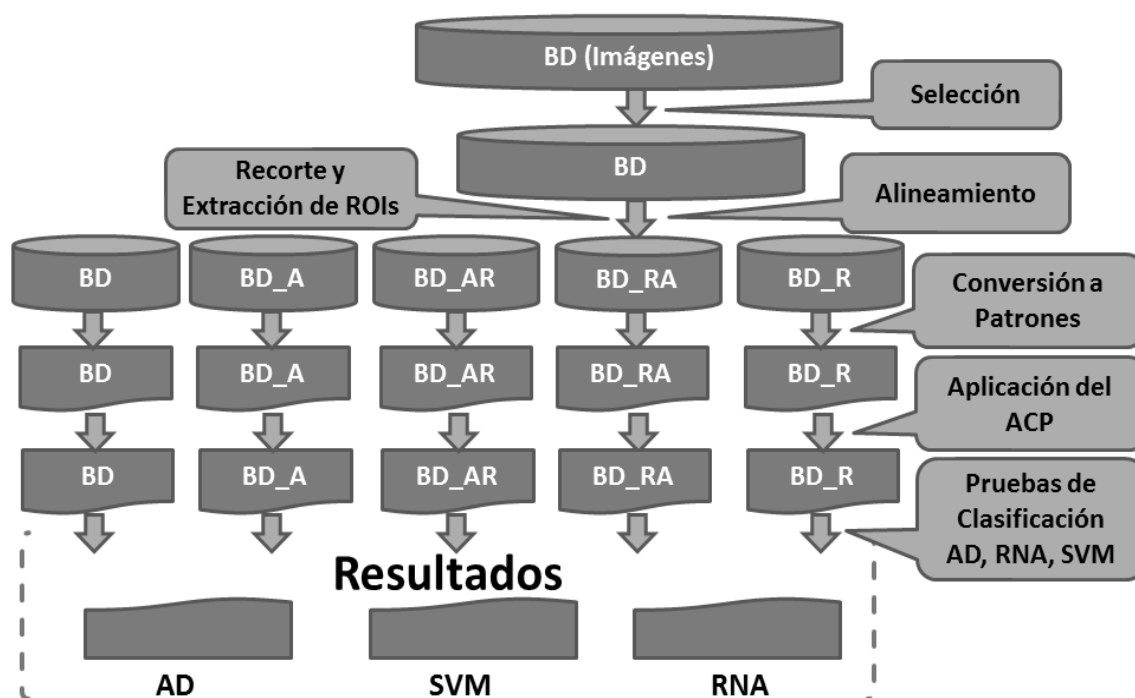


Figura 22: Esquema general seguido durante la aplicación del análisis clasificatorio. Las Abreviaturas son presentadas en el Anexo I.

Se realizaron pruebas con todas las configuraciones posibles con el objetivo de determinar la preponderancia de “buenos” o “malos” resultados para cada configuración. Todos los resultados de cada configuración particular se muestran en el ANEXO II y III. Entre los resultados encontrados existen algunos “muy buenos” mientras que otros son notablemente

“malos”.

Conviene comenzar mencionando que los mejores resultados se obtienen utilizando las siguientes configuraciones de métodos y datos (Tablas 11 y 12):

**Tabla 11: Combinación de Métodos con mejores resultados en la base de datos “Alimentación\_DWI”.**

Tipo de Imagen	Pre-Procesamiento	Clasificador		Error (%)	Sensibilidad (%)
		Método	Configuración		
Difusión	Alineamiento	SVM	Kernel: lineal, Selección de hiperplano: QP	12.5	87.5
Difusión	Alineamiento	SVM	Kernel: rbf Selección de hiperplano: LS	12.5	87.5
Difusión	Alineamiento	AD	Función Discriminante: Lineal	12.5	87.5

**Tabla 12: Combinación de Métodos con mejores resultados en la base de datos “Cáncer”.**

Tipo de Imagen	Pre-Procesamiento	Clasificador		Error (%)	Sensibilidad (%)
		Método	Configuración		
T2	Alineamiento	SVM	Kernel: mlp Selección de hiperplano: LS	15.4	60.0
T2	Alineamiento + Recorte	RNA	Neuronas en capa oculta: 20 Entrenamiento: R	15.4	80.0

Como se muestra en las Tablas 11 y 12, se puede concluir que el pre-procesamiento más favorable es el Alineamiento simple, aunque también su combinación con el recorte proporcionó buenos resultados. Por otro lado el método con mejores resultados fue SVM. Resulta interesante resaltar aquí que los mejores resultados obtenidos con la base de datos de “Alimentación” indican que esta contó con alguna característica que favoreció el estudio clasificatorio, pudiendo ser el perfecto balance del número de elementos en cada grupo, el bajo ruido en las imágenes o la uniformidad en las condiciones de adquisición de las imágenes en las condiciones “ayunado” o “alimentado”.

En contraste puede decirse que existen errores muy altos, y que son alcanzados en las siguientes configuraciones de métodos y datos (Tablas 13 y 14).

**Tabla 13: Combinación de Métodos con peores resultados en la base de datos “Alimentación\_DWI”.**

Tipo de Imagen	Pre-Procesamiento	Clasificador		Error (%)	Sensibilidad (%)
		Método	Configuración		
Difusión	-	SVM	Kernel: Cuadrático Selección de hiperplano: SMO	68.7	37.5
Difusión	-	RNA	Neuronas en capa oculta: 5 Entrenamiento: Básico (b)	68.7	37.5
Difusión	-	AD	Función Discriminante: Cuadrática	68.7	25.0

**Tabla 14: Combinación de Métodos con peores resultados en la base de datos “Cáncer”.**

Tipo de Imagen	Pre-Procesamiento	Clasificador		Error (%)	Sensibilidad (%)
		Método	Configuración		

Difusión	-	SVM	Kernel: Cuadrático Selección de hiperplano: QP	61.5	100.0
Difusión	Recorte	SVM	Kernel: mpl Selección de hiperplano: SMO	61.5	100.0
Difusión	-	RNA	Neuronas en capa oculta: 20 Entrenamiento: Gradiente	62.5	20.0
T2	-	SVM	Kernel: Cuadrático Selección de hiperplano: SMO	61.5	100.0
T2	-	RNA	Neuronas en capa oculta: 20 Entrenamiento: Gradiente	69.2	20.0
T2	Recorte	AD	Función Discriminante: Lineal	69.2	0.0

Dichas tablas muestran los peores resultados obtenidos con las dos bases de datos exploradas. Estas tablas indican que los peores resultados se alcanzan en casi todos los casos con las combinaciones que no utilizaron pre-procesamiento. Principalmente, las que no utilizaron alineamiento. Más concretamente las configuraciones y métodos que peor resultado proporcionan son: SVM con kernel cuadrático y selección de hiperplanos SMO o QP, así como las RNA con entrenamiento por gradiente o básico y el AD cuadrático.

Durante las pruebas se apreció que utilizando la SVM con un núcleo (kernel) Perceptron Multi-Capa (mpl) y Programación Cuadrática (QP) como método separador de hiperplano el procesamiento resultaba intratable por el ordenador. Por ello no aparecen los valores correspondientes a esta configuración.

### 3.3 Resultados con la base de datos de estado de alimentación

El Anexo II muestra en detalle los resultados obtenidos con esta base de datos. Concretamente, esta base de datos estaba formada solamente por imágenes pesadas en difusión, lo que impidió que entre los resultados fuera investigado el “tipo de imagen”. Otro factor que no pudo ser estudiado aquí, fue el hecho de introducir sujetos controles adicionales (afectados pero no tratados), dado que en el estudio de alimentación, se estudiaron los mismos sujetos en los diferentes estados de “ayuno” o “alimentación”.

Otra variable que merece tratarse por separado es la utilización del ACP. Esta no se puede medir con un test comparativo, ya que su aplicación fue imprescindible, y por ello solo se puede establecer que es necesario realizar este proceso, mencionando que al no ser muy buenos los resultados generales con un método, resulta recomendable buscar y emplear otros métodos.

Al intentar clasificar los patrones de forma directa (sin reducción de la dimensión), los métodos mostraban grandes demoras, incluso en los mejores casos. Esto demostró que era impracticable llevar a cabo la clasificación de forma directa, resultando imprescindible la utilización de un método de reducción dimensional extra a la selección de ROIs.

#### 3.3.1 Pre-procesamientos en “Alimentación\_DWI”

Para comparar y medir el efecto de los pre-procesamientos, se analizaron los resultados generados durante las pruebas realizadas en cada una de las configuraciones posibles, utilizando como indicador las frecuencias con que los errores alcanzados eran menores que en

el caso de utilizar la base de datos sin pre-procesamiento. Además del error se tuvo en cuenta como se afectó la sensibilidad (ver epígrafe 2.5 y Figura 20). Las comparaciones de frecuencia se combinan con la de los óptimos alcanzados con cada método.

**Tabla 15: Influencia de los métodos de pre-procesamiento en los resultados de las clasificaciones con SVM, RNA y AD en la base de datos: "Alimentación\_DWI".**

Pre-procesos <sup>a</sup>	% Pruebas con errores satisfactorios <sup>b</sup>	Error (%)		% Pruebas con sensibilidades satisfactorias <sup>c</sup>	Sensibilidad (%)	
		Óptimo	Medio		Óptimo	Medio
No	-	25.0	48 ± 14	-	87.5	55 ± 18
Alineamiento	58	12.5	44 ± 14	33	87.5	53 ± 18
Recorte	46	31.2	51 ± 15	29	75.0	51 ± 15
Alinear+Recorte	33	12.5	47 ± 14	21	87.5	44 ± 17
Recorte+Alinear	46	12.5	50 ± 16	50	87.5	54 ± 16

a) El número total de pruebas fue 24.

b) Se considera satisfactorio cuando los errores obtenidos resultan menores que el error en la base de datos sin pre-procesamientos.

c) Se considera satisfactorio cuando las sensibilidades alcanzadas resulten mayores que en la base de datos sin pre-procesamientos.

En la Tabla anterior se puede apreciar, según el comportamiento del error, que el método con mejor resultado es el "alineamiento" simple, seguido de la combinación de alineamiento-recorte. Mientras que si observamos la sensibilidad el mejor resultado lo obtiene el "recorte-alineamiento", pero por su baja frecuencia de buenos resultados y poca diferencia con el que nuevamente obtiene el Alineamiento simple, debe rechazarse y optar por el "alineamiento" como pre-procesamiento óptimo.

### 3.3.2 Clasificación en "Alimentación\_DWI"

En las siguientes tablas se muestran los resultados conjuntos de los distintos métodos clasificadores. Estos fueron comparados teniendo en cuenta el error y la sensibilidad como medidas para analizar. Y se prefirió comparar cada uno de ellos contra el error del clasificador por mayoría.

La Tabla 16 muestra que los mejores resultados de clasificación si atendemos al error y al tiempo se alcanzan con AD, seguido por SVM. Si observamos la sensibilidad AD resulta también algo mejor que SVM. Conviene comentar además que de manera general los errores con todos los métodos y pre-procesamientos son elevados, debido principalmente a las distintas configuraciones utilizadas, entre las cuales algunas proporcionan buenos resultados mientras que otras fallan frecuentemente.

**Tabla 16: Resultados de los métodos de clasificación en "Alimentación\_DWI".**

Métodos de Clasificación <sup>a</sup>	% Pruebas con errores satisfactorios <sup>b</sup>	Error (%)		% Pruebas con sensibilidades satisfactorias <sup>c</sup>	Sensibilidad (%)		t(s) <sup>d</sup>
		Óptimo	Medio		Óptimo	Medio	
SVM	46	12.5	47 ± 14	41	87.5	52 ± 17	0.10±0.03
RNA	27	25.0	52 ± 13	30	87.5	49 ± 16	300 ± 700
AD	55	12.5	45 ± 15	50	87.5	54 ± 19	0.42 ± 0.04

a) El número de pruebas para cada clasificador fue: SVM 70, RNA 30 y DA 20.

b) Se considera satisfactorio cuando los errores obtenidos resulten menores que el error en el "Clasificador por mayoría" en este caso 38.46 %.

- c) Se considera satisfactorio cuando las sensibilidades alcanzadas resulten mayores que en el “Clasificador por mayoría” en este caso 50.00 %.
- d) Tiempo medio de ejecución.

En resumen las pruebas clasificatorias realizadas con la base de datos “Alimentación” muestran de forma general que los métodos que mejores resultados proporcionan son el AD y SVM que en las configuraciones óptimas obtienen un error de un 12.5 % y una sensibilidad del 87.5 %.

### 3.4 Resultados con la base de datos de tratamiento al cáncer

El Anexo III muestra en detalle los resultados obtenidos por cada configuración individual en esta base de datos. Esta base de datos contiene imágenes en Difusión y T2, lo que permite comparar los resultados y analizar el uso de ambos tipos de imágenes. En esta base de datos, como en la anterior, se usa ACP en todas las configuraciones ya que si no se reduce el volumen de los datos, la relación presente entre tantas características frente a pocos sujetos, hace muy complejo de procesar con los modelos de clasificación aplicados.

#### 3.4.1 Combinación de sujetos tratados con sujetos controles

En esta base de datos el primer efecto o variable que se analizó fue la introducción de un grupo de sujetos de control (sujetos en los que no se administra tratamiento) en el conjunto de entrenamiento, con el objetivo de aumentar el número de patrones de este conjunto. Para esto se estudiaron los resultados obtenidos con 3 posibles conjuntos de entrenamiento: Uno en el que no hubiera sujetos de control (“BD”), otro que empleara los sujetos tratados y además 3 controles (BD+3 controles) con el objetivo de balancear las clases de los tratados (8 con buena respuesta y evolución del tratamiento y 5 que no responden favorablemente); y una última combinación (BD+ 13 controles) que emplea todos los sujetos control disponibles de los que se tuvieran imágenes de suficiente calidad (13. ya que de los 15 disponibles, se decidió dejar dos fuera del estudio por su excesivo ruido en las imágenes).

La tabla 17 muestra que la introducción de sujetos controles adicionales en el entrenamiento del clasificador no mejora notablemente el error en la clasificación, de hecho puede empeorarlo ligeramente ya que ni siquiera en la mitad de las pruebas realizadas se consiguen mejores errores. No obstante sí se mejora la sensibilidad del método, principalmente cuando se utiliza una cantidad mayor de sujetos control. Con respecto a los tiempos de ejecución, aumentan, como cabría esperar, a medida que se introducen más sujetos. Se puede concluir que el uso de sujetos controles adicionales puede utilizarse de forma controlada para aumentar la sensibilidad del método, pero no para mejorar el error.

**Tabla 17: Influencia de la combinación de sujetos tratados y controles en los resultados de las clasificaciones con SVM, RNA y AD con la base de datos “Cáncer”.**



Uso de sujetos controles <sup>a</sup>	% Pruebas con errores satisfactorios <sup>b</sup>	Error (%)		% Pruebas con sensibilidades satisfactorias <sup>c</sup>	Sensibilidad (%)		t(s) <sup>d</sup>
		Óptimo	Medio		Óptimo	Medio	
BD <sup>a1</sup>	-	15.4	48 ± 14	-	80.0	45 ± 30	30 ± 90
BD + 3 sujetos Controles	39	15.4	48 ± 15	49	80.0	54 ± 20	50 ± 180
BD + 13 sujetos Controles	33	15.4	51 ± 13	67	80.0	70 ± 20	200 ± 600

- a) El número total de pruebas fue 240. Se utilizan dos combinaciones añadiendo sujetos de control, la primera añadiendo solo 3, que se adicionan a la clases No Responde creando así un balance entre grupos; y otra combinación que añade los 13 sujetos controles disponibles. a1) Base de datos con Imágenes de los sujetos tratados.
- b) Se considera satisfactorio cuando los errores obtenidos resulten menores que el error en el uso de la base de datos que solo utiliza los sujetos tratados.
- c) Se considera satisfactorio cuando las sensibilidades alcanzadas resulten mayores que en el uso de la base de datos que solo utiliza los sujetos tratados.
- d) Tiempo medio de ejecución.

### 3.4.2 Clasificación con imágenes pesadas en difusión y T2

En esta base de datos pudo compararse el efecto del tipo de base de datos utilizada (formada por imágenes pesadas en difusión o formada por imágenes pesadas en T2) en la clasificación obtenida.

**Tabla 18: Influencia del uso de distintas IRM (T2 y Difusión) en las clasificaciones con SVM, RNA y AD en la base de datos "Cáncer".**

Tipos de IRM <sup>a</sup>	% Pruebas con errores satisfactorios <sup>b</sup>	Error (%)		% Pruebas con sensibilidades satisfactorias <sup>c</sup>	Sensibilidad (%)	
		Óptimo	Medio			
DWI	51	15.4	49 ± 14	57	100	50 ± 30
T2WI	49	15.4	47 ± 18	43	80	40 ± 20

- a) El número total de pruebas fue 120.
- b) Se considera satisfactorio cuando los errores obtenidos resultan menores que el error obtenido con el otro tipo de IRM.
- c) Se considera satisfactorio cuando las sensibilidades alcanzadas resultan mayores que las obtenidas con el otro tipo de IRM.

En la tabla anterior se aprecia que el error de clasificación óptimo conseguido con ambas bases de datos es bastante similar, pero se repiten más frecuentemente mejores resultados al utilizar la base de datos pesada en difusión. Por otro lado, la sensibilidad empeora al utilizar las imágenes pesadas en T2. Es evidente que el uso de las imágenes pesadas en difusión proporciona mejores resultados, a la vez que siendo éstas más pequeñas resultan más fáciles de procesar.

### 3.4.3 Pre-procesamientos en "Cáncer\_DWI" y "Cáncer\_T2"

En este estudio utilizan dos tipos de imágenes (Difusión y T2) para evaluar cómo inciden los pre-procesamientos investigados en la clasificación de la base de datos de cáncer.

**Tabla 19: Influencia de los métodos de pre-procesamiento en los resultados de las clasificaciones con SVM, RNA y AD en la base de datos: Cancer\_DWI".**

Pre-procesos <sup>a</sup>	% Pruebas con	Error (%)	% Pruebas con	Sensibilidad (%)
---------------------------	---------------	-----------	---------------	------------------

	errores satisfactorios <sup>b</sup>	Óptimo	Medio	sensibilidades satisfactorias <sup>c</sup>		
No	-	30.8	49 ± 12	-	80	50 ± 20
Alineamiento	42	23.1	46 ± 14	42	100	60 ± 20
Recorte	42	15.4	48 ± 16	42	100	50 ± 30
Alinear+Recorte	38	23.1	46 ± 12	29	100	50 ± 30
Recorte+Alinear	54	15.4	43 ± 17	33	100	60 ± 30

- a) El número total de pruebas fue 24.  
b) Se considera satisfactorio cuando los errores obtenidos resulten menores que el error en la base de datos sin pre-procesamientos.  
c) Se considera satisfactorio cuando las sensibilidades alcanzadas resulten mayores que en la base de datos sin pre-procesamientos.

En este caso, se alcanzó el menor error medio aplicando primero el recorte y luego el alineamiento, o solo el recorte. Si observamos la sensibilidad se aprecia el mejor resultado nuevamente con el “alineamiento”. Estos resultados presentan interés pues contradicen en parte los resultados obtenidos con la base de datos anterior con respecto al error, una circunstancia debida muy probablemente a alguna diferencia detalle experimental en las imágenes utilizadas. En resumen, el mejor método (Recorte + Alinear) implica también el alineamiento.

**Tabla 20: Influencia de los métodos de pre-procesamiento en los resultados de las clasificaciones con SVM, RNA y AD en la base de datos: “Cancer\_T2”.**

Pre-procesos <sup>a</sup>	% Pruebas con errores satisfactorios <sup>b</sup>	Error (%)		% Pruebas con sensibilidades satisfactorias <sup>c</sup>	Sensibilidad (%)	
		Óptimo	Medio			
No	-	30.8	44 ± 12	-	40	35 ± 16
Alineamiento	21	23.1	46 ± 12	21	100	34 ± 18
Recorte	29	30.8	47 ± 10	63	80	40 ± 20
Alinear+Recorte	29	15.4	50 ± 20	50	80	40 ± 20
Recorte+Alinear	33	15.4	48 ± 17	42	80	40 ± 20

- a) El número total de pruebas fue 24.  
b) Se considera satisfactorio cuando los errores obtenidos resulten menores que el error en la base de datos sin pre-procesamientos.  
c) Se considera satisfactorio cuando las sensibilidades alcanzadas resulten mayores que en la base de datos sin pre-procesamientos.

Para las imágenes T2 no se aprecia una mejora considerable con ninguno de los pre-procesamientos, siendo el alineamiento el método con menor error medio y mejor sensibilidad, aunque no consigue el mejor error óptimo. Mientras que el recorte-alineamiento y el alineamiento-recorte quedan prácticamente empatados por sus valores medios y extremos. En este caso el recorte-alineamiento aparece como el método más eficaz por lograr un mejor error extremo y unas medias aceptables de sensibilidad y error.

En resumen, en ambas bases de datos el alineamiento proporciona efectos favorables. Un tanto en menor medida que el recorte. Y las combinaciones de estos métodos aparecen también como favorables, en especial un poco mejor con el alineamiento-recorte.

#### 3.4.4 Clasificación en “Cáncer\_DWI” y “Cáncer\_T2”

La eficacia de los métodos clasificadores se pudo verificar también en las bases de datos de

ambos tipos de imágenes. Las pruebas se realizaron nuevamente utilizando los 3 métodos clasificadores seleccionados, y empleando como referencia el “Clasificador por mayoría” (ver epígrafe 2.5).

**Tabla 21: Resultados de los métodos de clasificación en “Cáncer\_DWI”.**

Métodos de Clasificación <sup>a</sup>	% Pruebas con errores satisfactorios <sup>b</sup>	Error (%)		% Pruebas con sensibilidades satisfactorias <sup>c</sup>	Sensibilidad (%)		t(s) <sup>d</sup>
		Óptimo	Medio		Óptimo	Medio	
SVM	17	15.4	48 ± 14	99	100	60 ± 30	0.10 ± 0.02
RNA	20	15.4	54 ± 14	93	80	50 ± 20	120 ± 160
DA	35	23.1	45 ± 15	90	80	50 ± 20	0.41 ± 0.06

- a) El número de pruebas para cada clasificador fue: SVM 70, RNA 30 y DA 20.
- b) Se considera satisfactorio cuando los errores obtenidos resulten menores que el error en el “Clasificador por mayoría” en este caso 38.46 %.
- c) Se considera satisfactorio cuando las sensibilidades alcanzadas resulten mayores que en el “Clasificador por mayoría” en este caso 50.00 %.
- d) Tiempo medio de ejecución.

**Tabla 22: Resultados de los métodos de clasificación en “Cáncer\_T2”.**

Métodos de Clasificación <sup>a</sup>	% Pruebas con errores satisfactorios <sup>b</sup>	Error (%)		% Pruebas con sensibilidades satisfactorias <sup>c</sup>	Sensibilidad (%)		t (s) <sup>d</sup>
		Óptimo	Medio		Óptimo	Medio	
SVM	19	15.4	48 ± 14	94	80	40 ± 20	0.11 ± 0.03
RNA	23	15.4	55 ± 15	93	60	30 ± 20	120 ± 160
DA	35	30.8	42 ± 9	85	40	36 ± 15	0.33 ± 0.05

- a) El número de pruebas para cada clasificador fue: SVM 70, RNA 30 y DA 20.
- b) Se considera satisfactorio cuando los errores obtenidos resulten menores que el error en el “Clasificador por mayoría” en este caso 38.5 %.
- c) Se considera satisfactorio cuando las sensibilidades alcanzadas resulten mayores que en el “Clasificador por mayoría” en este caso 50 %.
- d) Tiempo medio de ejecución.

En las Tablas anteriores se evidencia al AD como clasificador con menor error medio, pero conviene destacar SVM por mejor error óptimo, tiempo de ejecución y sensibilidad tanto media, como óptimo. Resulta interesante comentar como el número de pruebas con errores satisfactorios es un tanto menor que en las pruebas realizadas utilizando la base de datos de “Alimentación”.

En el caso de las imágenes pesadas en T2, el clasificador con mejor frecuencia de errores satisfactorios y error medio es el AD, Mientras que SVM también sigue teniendo el mejor tiempo, sensibilidad y error óptimo.

Teniendo en cuentas todos estos resultados, es posible concluir que el mejor clasificador considerando el balance general de sus características es SVM, tanto por los menores errores extremos, como por la sensibilidad y por las frecuencias de buenas sensibilidades y errores. Muy cerca de la comparativa se encuentra el AD, mientras que las RNA, tienden a fracasar más frecuentemente que ambos métodos, por sus largos tiempos de ejecución y no relevantemente buenos resultados.

El ACP no pudo ser estudiado mediante pruebas de comparación estadística ya que solo se

practicó este análisis como reductor de la dimensionalidad. No obstante se puede dar una valoración de su efectividad en función de los resultados generales obtenidos. Estos resultados no se aprecian como relevantemente buenos (medias de errores altas y poca frecuencia de acierto). Por ello se entiende que el efecto del ACP, aunque necesario no ha resultado especialmente eficaz para reducir los datos que fueron clasificados.

### 3.5 Conclusiones

En este capítulo se han analizado los resultados de las diferentes pruebas realizadas según el esquema en la figura 22. Los Anexos II y III muestran los resultados con más detalle.

Los análisis se realizaron con el objetivo de estudiar sistemáticamente y entender como inciden las diversas técnicas investigadas (métodos combinados durante el proceso) en la clasificación final de las IRM cerebrales. Con este objeto, se tuvo en cuenta los errores cometidos, la sensibilidad y el tiempo medio de ejecución utilizado en la clasificación.

Finalmente, a pesar de que las bases de datos utilizadas presenten un tamaño de muestra reducido, los resultados obtenidos presentan un interés considerable en la evaluación sistemática de la utilidad de diversos tipos de pre-procesamiento y clasificación de imágenes IRM.

## CAPITULO 4 Conclusiones y desarrollos futuros

Este trabajo ha evaluado sistemáticamente la utilización y eficacia de diferentes técnicas de pre-procesamiento y clasificación de imágenes de resonancia magnética (IRM) cerebral sobre las bases de datos de “Control cerebral del Apetito” y “Respuesta al tratamiento antiangiogénico” generadas en el Laboratorio de Imagen y Espectroscopía por Resonancia Magnética del Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” CSIC/UAM.

El empleo de ACP resulta imprescindible para poder utilizar las imágenes cerebrales en procesos de clasificación, puesto que la ausencia de reducción dimensional hace prácticamente imposible su clasificación. Sin embargo, los resultados obtenidos resultan bastante mejorables, pues los errores son, como promedio, bastante próximos al error-base esperado. Por ello se recomienda explorar otros métodos de reducción dimensional que satisfagan más eficazmente esta finalidad, especialmente cuando la población de sujetos estudiados es reducida.

1. Con respecto al uso de distintos tipos de imágenes (pesadas en T2 y Difusión) no se aprecia que un tipo de imagen permita clasificar con un apreciable menor error, aunque la sensibilidad obtenida de los clasificadores resulta ligeramente mejor con las pesadas en difusión.
2. El recorte, permitió una mejora en los tiempos de procesamiento de las imágenes. El recorte con extracción de ROIs, no disminuyó notablemente el error en la clasificación, algo que si resultó posible con el alineamiento. Su utilización combinada y secuencial, aplicando primero el alineamiento y luego el recorte, ofrece la mejor solución, ya que permitió reducir la cantidad de información y, a la vez, mejorar el porcentaje de aciertos.
3. La incorporación de sujetos controles durante el entrenamiento de los clasificadores se realizó utilizando dos combinaciones, una para equilibrar el tamaño de las clases y otra para aumentar el tamaño muestral global. Ninguna de las combinaciones aportó mejoras significativas sobre el error durante la clasificación, pero la combinación que agregó el máximo número de sujetos, permitió una mejora significativa sobre la sensibilidad en los resultados.
4. Las Maquinas de Vectores de Soporte (SVM) proporcionan en prácticamente todas las pruebas los menores errores, y además con los mejores tiempos de ejecución. El segundo lugar corresponde al Análisis del Discriminante, también con buenos tiempos de ejecución y resultados aceptables. Por otro lado, las Redes Neuronales Artificiales, presentan tiempos de ejecución largos y no proporcionan la misma precisión clasificatoria.
5. Se alcanzaron los mejores resultados con un error de 12.50 % y una sensibilidad del 87.50%, en un tiempo de ejecución promedio de 0.1 segundo, utilizando las bases de datos integradas por imágenes de “Difusión”, realizando “Alineamiento” y empleando SVM con un kernel lineal o rbf y QP o LS como método de separación de hiperplanos.

Como líneas de continuación de esta investigación se recomienda implementar el paquete de

aplicaciones (Framework) creado en un entorno gráfico, para una utilización más cómoda. Así como probar e implementar otros métodos de las diferentes etapas del proceso de clasificación de IRM, fundamentalmente de selección y extracción de Regiones de interés y reducción de dimensionalidad. En este último caso que tengan en cuenta no solo la varianza general de los datos como sucede con el ACP, sino la varianza asociada al grupo o clase al que estos pertenecen. Algunos métodos como PLS [57] y Lasso [58] podrían resultar más ventajosos para este tipo de reducción dimensional previo a la clasificación.

Este trabajo puede extenderse fácilmente al análisis de bases de datos de modelos animales de otras patologías o incluso de imágenes clínicas del cerebro humano, proporcionando un entorno optimizado de análisis inteligente de imágenes con particular relevancia en el Laboratorio de Imagen y Espectroscopía por Resonancia Magnética del Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” CSIC/UAM, y una repercusión también muy favorable en el entorno del análisis inteligente de imágenes neurológicas en instalaciones de neuroimagen de hospitales del Sistema Nacional de Salud. En este sentido, la extensión a la web de los procedimientos de análisis y clasificación automática de imágenes desarrollados en el presente estudio, constituye una de sus prolongaciones más cercanas, pudiendo proporcionar así uno de los primeros sistemas de Telemedicina para el diagnóstico a distancia de enfermedades neurológicas en España y otros países.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bouchard, G. *Bias-variance tradeoff in hybrid generative-discriminative models*. in *Machine Learning and Applications, 2007. ICMLA 2007. Sixth International Conference on*. 2007. IEEE.
2. Kakeda, S. and Y. Korogi, *The efficacy of a voxel-based morphometry on the analysis of imaging in schizophrenia, temporal lobe epilepsy, and Alzheimer's disease/mild cognitive impairment: a review*. *Neuroradiology*, 2010. **52**(8): p. 711-721.
3. Braak, H. and E. Braak, *Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease*. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1996. **94**(S165): p. 3-12.
4. Moreno, A.R., *Nuevos paradigmas para el análisis estadístico de imágenes tomográficas cerebrales*. 2011: Editorial de la Universidad de Granada.
5. Illanes, L. and A. Pérez, *Tomografía por Emisión de Positrones*. 2013.
6. Fernández-Friera, L., A. García-Álvarez, and B. Ibáñez, *Imaginando el futuro del diagnóstico por imagen*. *Revista Española de Cardiología*, 2013. **66**(2): p. 134-143.
7. Pérez, P.A.C., J.R. García, and J.J.R. Ibáñez, *Ingeniería biomédica: Imágenes médicas*. Vol. 49. 2006: Univ de Castilla La Mancha.
8. Novelline, R.A., *Squires's fundamentals of radiology*. 2004: La Editorial, UPR.
9. Weishaupt, D., et al., *How Does MRI Work? An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2007. **48**(11): p. 1910-1910.
10. Bushong, S.C., *Manual de radiología para técnicos*. 1993: Mosby.
11. Clunie, D.A., *DICOM structured reporting*. 2000: PixelMed Publishing.
12. Belzunce, P.M., *PROCESAMIENTO DIGITAL DE SEÑALES MEDIANTE LA TEORÍA DE WAVELETS*.
13. Daza Santacoloma, G., *Metodología de reducción de dimensión para sistemas de reconocimiento automático de patrones sobre bioseñales*, 2006, Universidad Nacional de Colombia-Sede Manizales.
14. Santacoloma, G.D., J.S. Mejía, and G.C. Domínguez, *Reducción de dimensión para el reconocimiento automático de patrones sobre bioseñales*. *Scientia et Technica*, 2007. **5**(37).
15. Anderson, J.R., et al., *Machine learning: An artificial intelligence approach*. Vol. 2. 1986: Morgan Kaufmann.
16. Tenev, A., et al., *Machine learning approach for classification of ADHD adults*. *International Journal of Psychophysiology*, 2013.
17. Nourtdinov, I., et al., *Machine learning classification with confidence: application of transductive conformal predictors to MRI-based diagnostic and prognostic markers in depression*. *Neuroimage*, 2011. **56**(2): p. 809-813.
18. Kononenko, I., *Machine learning for medical diagnosis: history, state of the art and perspective*. *Artificial Intelligence in medicine*, 2001. **23**(1): p. 89-109.
19. Friston, K.J., et al., *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images: The Analysis of Functional Brain Images*. 2011: Academic Press.
20. Duchesne, S., et al., *MRI-based automated computer classification of probable AD versus normal controls*. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 2008. **27**(4): p. 509-520.
21. Cuingnet, R., et al., *Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database*. *Neuroimage*, 2011. **56**(2): p. 766-781.
22. Batmanghelich, N.K., B. Taskar, and C. Davatzikos, *Generative-discriminative basis learning for medical imaging*. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 2012. **31**(1): p.



- 51-69.
23. Thomaz, C.E., et al., *Using a maximum uncertainty lda-based approach to classify and analyse mr brain images*, in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention—MICCAI 2004*. 2004, Springer. p. 291-300.
  24. Bae, M.H., T. Wu, and R. Pan, *Mix-ratio sampling: classifying multiclass imbalanced mouse brain images using support vector machine*. *Expert Systems with Applications*, 2010. **37**(7): p. 4955-4965.
  25. Klöppel, S., et al., *Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease*. *Brain*, 2008. **131**(3): p. 681-689.
  26. Fan, Y., et al., *COMPARE: classification of morphological patterns using adaptive regional elements*. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 2007. **26**(1): p. 93-105.
  27. Friston, K.J. *Experimental design and Statistical Parametric Mapping*. 2003 [cited 2014; Available from: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/intro/Figure%201.htm>.
  28. Ashburner, J. and K.J. Friston, *Voxel-based morphometry—the methods*. *Neuroimage*, 2000. **11**(6): p. 805-821.
  29. Acton, P. and K. Friston, *Statistical parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI activation studies*. *Eur J Nucl Med*, 1998. **25**(7): p. 663-667.
  30. Lizarbe, B., et al., *Hypothalamic metabolic compartmentation during appetite regulation as revealed by magnetic resonance imaging and spectroscopy methods*. *Frontiers in neuroenergetics*, 2013. **5**.
  31. Lizarbe, B. and S. Cerdán. *Control hipotalámico de las interacciones neuroendocrinas*. in *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2013.
  32. BRAIN, A.-I.D.I., *Neuro-Oncology 14: vi160–vi164*, 2012.
  33. Brognaro, E., et al., *LAB-TUMOR MODELS (IN VIVO/IN VITRO)*. *Neuro-Oncology*, 2012. **14**(suppl 6): p. vi160-vi164.
  34. Hurwitz, H., et al., *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. *New England journal of medicine*, 2004. **350**(23): p. 2335-2342.
  35. Therasse, P., et al., *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2000. **92**(3): p. 205-216.
  36. Li, J., et al., *An Automatic Rat Brain Extraction Method Based on a Deformable Surface Model*. *Journal of neuroscience methods*, 2013.
  37. Millan, C.A.J., *Una revision de metodos de Registro No-Rigido en Imagenes Medicas*.
  38. Maidana, A.J.G., et al., *Procesamiento de Imágenes: Similitud entre contornos*. 2012.
  39. Espejo, V.M.A. and J.G. Jiménez, *Registro de Imágenes mediante Transformaciones Lineales por Trozos*. Málaga, 2007.
  40. Woods, R.P., *Automated Image Registration*, <http://bishopw.loni.ucla.edu/AIR5/index.html>. 2011.
  41. Abdi, H. and L.J. Williams, *Principal component analysis*. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*, 2010. **2**(4): p. 433-459.
  42. Hastie, T., R. Tibshirani, and J.J.H. Friedman, *The elements of statistical learning*. Vol. 1. 2001: Springer New York.
  43. Joan.domenech91, *Validación cruzada dejando uno fuera*, <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Leave-one-out.jpg>. 2011.
  44. Steinwart, I. and A. Christmann, *Support vector machines*. 2008: Springer.
  45. Elisfm, *Gráfico SVM*, [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Svm\\_4.JPG](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Svm_4.JPG). 2009.
  46. Haykin, S., *Neural networks: a comprehensive foundation*. 1994: Prentice Hall PTR.
  47. Jain, A.K., J. Mao, and K.M. Mohiuddin, *Artificial neural networks: A tutorial*. *Computer*, 1996. **29**(3): p. 31-44.
  48. Palmer, A., J. Montaña, and R. Jiménez, *Tutorial sobre redes neuronales artificiales: el Perceptrón Multicapa*. *Revista electrónica de Psicología*, 2001. **5**(2).



49. Suratgar, A.A., M.B. Tavakoli, and A. Hoseinabadi, *Modified Levenberg–Marquardt method for neural networks training*. World Acad Sci Eng Technol, 2005. **6**: p. 46-48.
50. Klecka, W.R., *Discriminant analysis*. 1980: Sage.
51. Mika, S., et al. *Fisher discriminant analysis with kernels*. in *Neural Networks for Signal Processing IX, 1999. Proceedings of the 1999 IEEE Signal Processing Society Workshop*. 1999. IEEE.
52. Srivastava, S., M.R. Gupta, and B.A. Frigyik, *Bayesian Quadratic Discriminant Analysis*. Journal of Machine Learning Research, 2007. **8**(6): p. 1277-1305.
53. Glover, D.M., W.J. Jenkins, and S.C. Doney, *Modeling methods for marine science*. 2011: Cambridge University Press.
54. Guo, Y., T. Hastie, and R. Tibshirani, *Regularized linear discriminant analysis and its application in microarrays*. Biostatistics, 2007. **8**(1): p. 86-100.
55. Gehan, E.A., *A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples*. Biometrika, 1965. **52**(1-2): p. 203-223.
56. Ihaka, R. and R. Gentleman, *R: A language for data analysis and graphics*. Journal of computational and graphical statistics, 1996. **5**(3): p. 299-314.
57. Chun, H. and S. Keleş, *Sparse partial least squares regression for simultaneous dimension reduction and variable selection*. Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology), 2010. **72**(1): p. 3-25.
58. Tian, T., G. James, and R. Wilcox, *An Adaptive Lasso Method for Dimensionality Reduction in Classification*.

## ANEXOS

### ANEXO I: Glosario de acrónimos

Acrónimo en Español	Significado	Acrónimo en Inglés	Significado
IRM	Imagen de Resonancia Magnética	MRI	Magnetic Resonance Imaging
ACP	Análisis de los Componentes Principales	PCA	Principal Components Analysis
CAC	Clasificador Asistido por Computadoras	ACC	Aided Computer Classifier
	Demencia, mal o enfermedad de Alzheimer	AD	Alzheimer Disease
MBV	Morfometría basada en Voxeles	VBM	Voxel-Based Morphometry
GAG	Gliomas de alto grado	HGG	High Grade Glioma
RNA	Redes Neuronales Artificiales	ANN	Artificial Neural Networks
AD	Análisis del Discriminante	DA	Discriminant Analysis
ADL	AD Lineal	LDA	Linear DA
ADC	AD Cuadrático	QDA	Quadratic DA
COR	Características Operativas del receptor	ROC	Receiver Operating Characteristic
PC	Programación Cuadrática	QP	Quadratic Programming
MC	Mínimos Cuadrados	LS	Least Squares
MSV	Máquinas de Soporte Vectorial	SVM	Support Vector Machine

## ANEXO II: Tablas con resultados de la clasificación del estudio de alimentación

Tabla 19: Resultados con SVM sobre "A\_BD".

Kernel	Método de selección del hiperplano	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	SMO	0.5625	5	3	6	2	0.1315
linear	QP	0.25	7	1	3	5	0.1036
linear	LS	0.4375	5	3	4	4	0.0574
quadratic	SMO	0.6875	3	5	6	2	0.1572
quadratic	QP	0.625	3	5	5	3	0.1232
quadratic	LS	0.5	4	4	4	4	0.061
polynomial	SMO	0.5	4	4	4	4	0.1961
polynomial	QP	0.5	4	4	4	4	0.1597
polynomial	LS	0.5	4	4	4	4	0.0631
rbf	SMO	0.375	5	3	3	5	0.0972
rbf	QP	0.375	4	4	2	6	0.0989
rbf	LS	0.5	3	5	3	5	0.062
mlp	SMO	0.625	3	5	5	3	0.1066
mlp	QP	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
mlp	LS	0.4375	6	2	5	3	0.0683

Tabla 20: Resultados con SVM sobre "A\_BDA".

Kernel	Método de selección del hiperplano	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	SMO	0.375	4	4	2	6	0.1408
linear	QP	0.125	7	1	1	7	0.0958
linear	LS	0.625	3	5	5	3	0.059
quadratic	SMO	0.5625	3	5	4	4	0.1188
quadratic	QP	0.3125	5	3	2	6	0.1286
quadratic	LS	0.25	6	2	2	6	0.0587
polynomial	SMO	0.3125	6	2	3	5	0.15
polynomial	QP	0.4375	5	3	4	4	0.1249
polynomial	LS	0.625	3	5	5	3	0.0608
rbf	SMO	0.5625	3	5	4	4	0.0894
rbf	QP	0.4375	4	4	3	5	0.0966
rbf	LS	0.1875	6	2	1	7	0.0608
mlp	SMO	0.625	2	6	4	4	0.0833
mlp	QP	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
mlp	LS	0.375	5	3	3	5	0.0594

Tabla 21: Resultados con SVM sobre "A\_BDAR".

Kernel	Método de selección del hiperplano	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	SMO	0.625	1	7	3	5	0.1226
linear	QP	0.25	5	3	1	7	0.1054
linear	LS	0.375	4	4	2	6	0.062
quadratic	SMO	0.5625	2	6	3	5	0.1241
quadratic	QP	0.625	2	6	4	4	0.1264
quadratic	LS	0.5	3	5	3	5	0.0592
polynomial	SMO	0.5	4	4	4	4	0.1462
polynomial	QP	0.5625	3	5	4	4	0.1165
polynomial	LS	0.4375	4	4	3	5	0.0646
rbf	SMO	0.5625	3	5	4	4	0.0953
rbf	QP	0.375	5	3	3	5	0.1265
rbf	LS	0.5	4	4	4	4	0.0811
mlp	SMO	0.4375	4	4	3	5	0.1241
mlp	QP	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
mlp	LS	0.5625	4	4	5	3	0.079

Tabla 22: Resultados con SVM sobre "A\_BDR".

Kernel	Método de selección del hiperplano	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	SMO	0.75	3	5	7	1	0.1424
linear	QP	0.3125	6	2	3	5	0.1072
linear	LS	0.3125	6	2	3	5	0.0609
quadratic	SMO	0.8125	2	6	7	1	0.1164
quadratic	QP	0.5	4	4	4	4	0.1253
quadratic	LS	0.3125	5	3	2	6	0.0666
polynomial	SMO	0.375	5	3	3	5	0.263
polynomial	QP	0.6875	2	6	5	3	0.1303
polynomial	LS	0.4375	4	4	3	5	0.0618
rbf	SMO	0.5	5	3	5	3	0.0997
rbf	QP	0.5625	3	5	4	4	0.0995
rbf	LS	0.3125	5	3	2	6	0.0743
mlp	SMO	0.5	4	4	4	4	0.1165
mlp	QP	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
mlp	LS	0.5625	4	4	5	3	0.0611

Tabla 23: Resultados con SVM sobre "A\_BDRA".

Kernel	Método de selección del hiperplano	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	SMO	0.5	5	3	5	3	0.1076
linear	QP	0.4375	5	3	4	4	0.1
linear	LS	0.5625	4	4	5	3	0.061
quadratic	SMO	0.375	5	3	3	5	0.1088
quadratic	QP	0.5	4	4	4	4	0.1103
quadratic	LS	0.125	7	1	1	7	0.0571
polynomial	SMO	0.75	2	6	6	2	0.1516
polynomial	QP	0.4375	5	3	4	4	0.11
polynomial	LS	0.75	2	6	6	2	0.0597
rbf	SMO	0.1875	7	1	2	6	0.1038
rbf	QP	0.375	5	3	3	5	0.0957
rbf	LS	0.375	5	3	3	5	0.0639
mlp	SMO	0.6875	4	4	7	1	0.089
mlp	QP	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
mlp	LS	0.5	5	3	5	3	0.0616

Tabla 24: Resultados con RNA sobre "A\_BD".

Función	Neuronas en Capa oculta	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
trainr	5	0.375	5	3	3	5	455.8663
trainr	20	0.625	4	4	6	2	452.8672
trainb	5	0.6875	3	5	6	2	22.2268
trainb	20	0.3125	7	1	4	4	7.1297
traingd	5	0.5625	3	5	4	4	8.7904
traingd	20	0.5	4	4	4	4	7.1642

Tabla 25: Resultados con RNA sobre "A\_BDA".

Función	Neuronas en Capa oculta	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
trainr	5	0.5625	4	4	5	3	450.7893
trainr	20	0.5625	4	4	5	3	451.6521
trainb	5	0.4375	5	3	4	4	17.3366
trainb	20	0.375	5	3	3	5	18.1934
traingd	5	0.4375	5	3	4	4	6.6371
traingd	20	0.5	2	6	2	6	4.2731

Tabla 26: Resultados con RNA sobre "A\_BDAR".

Función	Neuronas en Capa oculta	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1, 1]	[2, 1]	[1, 2]	[2, 2]	
trainr	5	0.5	4	4	4	4	2846.7564
trainr	20	0.5625	2	6	3	5	452.6785
trainb	5	0.25	7	1	3	5	14.7744
trainb	20	0.4375	3	5	2	6	11.8846
traingd	5	0.625	2	6	4	4	7.3344
traingd	20	0.5	2	6	2	6	5.0449

Tabla 27: Resultados con RNA sobre "A\_BDR".

Función	Neuronas en Capa oculta	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1, 1]	[2, 1]	[1, 2]	[2, 2]	
trainr	5	0.5	4	4	4	4	875.9873
trainr	20	0.5625	3	5	4	4	451.8722
trainb	5	0.625	3	5	5	3	17.3303
trainb	20	0.5625	5	3	6	2	4.1252
traingd	5	0.5625	3	5	4	4	8.699
traingd	20	0.625	4	4	6	2	5.8943

Tabla 28: Resultados con RNA sobre "A\_BDRA".

Función	Neuronas en Capa oculta	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1, 1]	[2, 1]	[1, 2]	[2, 2]	
trainr	5	0.5625	3	5	4	4	450.5998
trainr	20	0.75	3	5	7	1	2247.693
trainb	5	0.5625	4	4	5	3	21.1575
trainb	20	0.5625	4	4	5	3	6.4151
traingd	5	0.5	5	3	5	3	5.6764
traingd	20	0.4375	5	3	4	4	4.7519

Tabla 29: Resultados con DA sobre "A\_BD".

Funciones	Num de características	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1, 1]	[2, 1]	[1, 2]	[2, 2]	
linear	3	0.375	6	2	4	4	0.3688
linear	15	0.3125	5	3	2	6	0.3898
quadratic	2	0.6875	2	6	5	3	0.4779
quadratic	3	0.25	7	1	3	5	0.4552

Tabla 30: Resultados con DA sobre "A\_BDA".

Funciones	Num de características	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	3	0.5625	3	5	4	4	0.3626
linear	15	0.25	6	2	2	6	0.372
quadratic	2	0.5625	2	6	3	5	0.4349
quadratic	3	0.4375	4	4	3	5	0.4368

Tabla 31: Resultados con DA sobre "A\_BDAR".

Funciones	Num de características	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	3	0.3125	6	2	3	5	0.3582
linear	15	0.1875	7	1	2	6	6.3745
quadratic	2	0.5	5	3	5	3	0.4335
quadratic	3	0.375	6	2	4	4	0.4315

Tabla 32: Resultados con DA sobre "A\_BDR".

Funciones	Num de características	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	3	0.3125	6	2	3	5	0.3724
linear	15	0.375	5	3	3	5	0.3895
quadratic	2	0.5	3	5	3	5	0.4877
quadratic	3	0.6875	3	5	6	2	0.4554

Tabla 33: Resultados con DA sobre "A\_BDRA".

Funciones	Num de características	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	3	0.1875	7	1	2	6	0.3562
linear	15	0.5625	5	3	6	2	6.924
quadratic	2	0.4375	7	1	6	2	0.4303
quadratic	3	0.625	4	4	6	2	0.4305

### ANEXO III: Tablas con resultados de la clasificación del estudio de tratamiento de cáncer

Tabla 33: Resultados con SVM sobre "C\_BD\_DW".

Kernel	Método de selección del hiperplano	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	SMO	0.3846	1	4	1	7	2.1718
linear	QP	0.3846	1	4	1	7	2.1418
linear	LS	0.3846	1	4	1	7	1.6646
quadratic	SMO	0.3846	0	5	0	8	1.6541
quadratic	QP	0.6154	5	0	8	0	1.6808
quadratic	LS	0.3846	0	5	0	8	1.6823
polynomial	SMO	0.3846	0	5	0	8	1.678
polynomial	QP	0.6154	5	0	8	0	1.6969
polynomial	LS	0.3846	0	5	0	8	1.7324
rbf	SMO	0.3846	0	5	0	8	2.4774
rbf	QP	0.3846	0	5	0	8	2.4335
rbf	LS	0.3846	0	5	0	8	1.9916
mlp	SMO	0.3846	5	0	5	3	1.9737
mlp	QP	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
mlp	LS	0.3077	4	1	3	5	1.6776

Tabla 34: Resultados con SVM sobre "C\_BDA\_DW".

Kernel	Método de selección del hiperplano	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	SMO	0.5385	1	4	3	5	5.1047
linear	QP	0.5385	1	4	3	5	4.8261
linear	LS	0.5385	1	4	3	5	3.8321
quadratic	SMO	1	0	5	8	0	3.8257
quadratic	QP	0.3846	5	0	5	3	3.843
quadratic	LS	0.9231	0	5	7	1	3.9176
polynomial	SMO	0.6154	5	0	8	0	3.9715
polynomial	QP	0.9231	1	4	8	0	4.0584
polynomial	LS	0.7692	0	5	5	3	3.9428
rbf	SMO	0.3846	0	5	0	8	5.6942
rbf	QP	0.3846	0	5	0	8	5.6529
rbf	LS	0.3846	0	5	0	8	4.6432
mlp	SMO	0.3846	4	1	4	4	4.5339
mlp	QP	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
mlp	LS	0.3846	3	2	3	5	3.8619

Tabla 35: Resultados con SVM sobre "C\_BDAR\_DW".



Kernel	Método de selección del hiperplano	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	SMO	0.5385	2	3	4	4	0.4603
linear	QP	0.5385	2	3	4	4	0.446
linear	LS	0.5385	2	3	4	4	0.3565
quadratic	SMO	0.3846	0	5	0	8	0.3649
quadratic	QP	0.6154	5	0	8	0	0.3691
quadratic	LS	0.3846	1	4	1	7	0.4061
polynomial	SMO	0.3846	0	5	0	8	0.3961
polynomial	QP	0.6154	5	0	8	0	0.392
polynomial	LS	0.5385	0	5	2	6	0.4276
rbf	SMO	0.3846	0	5	0	8	0.6084
rbf	QP	0.3846	0	5	0	8	0.6288
rbf	LS	0.3846	0	5	0	8	0.4743
mlp	SMO	0.6923	2	3	6	2	0.4413
mlp	QP	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
mlp	LS	0.3077	1	4	0	8	0.3514

Tabla 36: Resultados con SVM sobre "C\_BDR\_DW".

Kernel	Método de selección del hiperplano	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	SMO	0.5385	2	3	4	4	0.5197
linear	QP	0.5385	2	3	4	4	0.5139
linear	LS	0.5385	2	3	4	4	0.3759
quadratic	SMO	0.5385	0	5	2	6	0.4091
quadratic	QP	0.6154	5	0	8	0	0.3877
quadratic	LS	0.3077	2	3	1	7	0.4923
polynomial	SMO	0.3846	0	5	0	8	0.4544
polynomial	QP	0.5385	5	0	7	1	0.3883
polynomial	LS	0.4615	1	4	2	6	0.4104
rbf	SMO	0.3846	0	5	0	8	0.5448
rbf	QP	0.3846	0	5	0	8	0.5268
rbf	LS	0.3846	0	5	0	8	0.4181
mlp	SMO	0.6923	2	3	6	2	0.4302
mlp	QP	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
mlp	LS	0.4615	2	3	3	5	0.3876

Tabla 37: Resultados con SVM sobre "C\_BDRA\_DW".

Kernel	Método de selección del hiperplano	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	SMO	0.4615	2	3	3	5	0.4579
linear	QP	0.4615	2	3	3	5	0.4911
linear	LS	0.4615	2	3	3	5	0.4224
quadratic	SMO	0.5385	0	5	2	6	0.4015
quadratic	QP	0.6154	5	0	8	0	0.3925
quadratic	LS	0.5385	0	5	2	6	0.4621
polynomial	SMO	0.3846	0	5	0	8	0.4666
polynomial	QP	0.5385	5	0	7	1	0.388
polynomial	LS	0.5385	0	5	2	6	0.4121
rbf	SMO	0.3846	0	5	0	8	0.5293
rbf	QP	0.3846	0	5	0	8	0.5204
rbf	LS	0.3846	0	5	0	8	0.4175
mlp	SMO	0.6154	2	3	5	3	0.4293
mlp	QP	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
mlp	LS	0.2308	2	3	0	8	0.3616

Tabla 38: Resultados con SVM sobre "C\_BD\_T2".

Kernel	Método de selección del hiperplano	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	SMO	0.4615	0	5	1	7	10.664
linear	QP	0.4615	0	5	1	7	12.2452
linear	LS	0.4615	0	5	1	7	10.2162
quadratic	SMO	0.3846	0	5	0	8	10.1683
quadratic	QP	0.6154	5	0	8	0	9.1336
quadratic	LS	0.3846	0	5	0	8	9.4284
polynomial	SMO	0.6154	5	0	8	0	8.443
polynomial	QP	0.4615	5	0	6	2	8.5412
polynomial	LS	0.3846	0	5	0	8	7.7739
rbf	SMO	0.3846	0	5	0	8	11.5391
rbf	QP	0.3846	0	5	0	8	11.4022
rbf	LS	0.3846	0	5	0	8	9.9022
mlp	SMO	0.3077	3	2	2	6	11.282
mlp	QP	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
mlp	LS	0.4615	2	3	3	5	9.0803

Tabla 39: Resultados con SVM sobre "C\_BDA\_T2".

Kernel	Método de selección del hiperplano	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	SMO	0.3846	1	4	1	7	9.8098
linear	QP	0.3846	1	4	1	7	9.6897
linear	LS	0.3846	1	4	1	7	7.6364
quadratic	SMO	0.3846	0	5	0	8	7.6191
quadratic	QP	0.6154	5	0	8	0	7.6199
quadratic	LS	0.3846	0	5	0	8	7.7217
polynomial	SMO	0.6154	5	0	8	0	7.6546
polynomial	QP	0.5385	5	0	7	1	7.6572
polynomial	LS	0.6154	0	5	3	5	7.925
rbf	SMO	0.3846	0	5	0	8	11.319
rbf	QP	0.3846	0	5	0	8	11.3588
rbf	LS	0.3846	0	5	0	8	9.2212
mlp	SMO	0.1538	3	2	0	8	9.524
mlp	QP	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
mlp	LS	0.1538	3	2	0	8	7.7544

Tabla 40: Resultados con SVM sobre “C\_BDAR\_T2”.

Kernel	Método de selección del hiperplano	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	SMO	0.3846	1	4	1	7	2.3024
linear	QP	0.3846	1	4	1	7	2.2979
linear	LS	0.3846	1	4	1	7	1.6958
quadratic	SMO	0.3846	0	5	0	8	1.687
quadratic	QP	0.6154	5	0	8	0	1.697
quadratic	LS	0.3077	1	4	0	8	1.7004
polynomial	SMO	0.4615	2	3	3	5	1.9079
polynomial	QP	0.6154	5	0	8	0	1.7295
polynomial	LS	0.3846	0	5	0	8	1.8172
rbf	SMO	0.3846	0	5	0	8	2.6244
rbf	QP	0.3846	0	5	0	8	2.7925
rbf	LS	0.3846	0	5	0	8	2.0433
mlp	SMO	0.2308	3	2	1	7	2.1061
mlp	QP	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
mlp	LS	0.4615	2	3	3	5	1.6977

Tabla 41: Resultados con SVM sobre “C\_BDR\_T2”.

Kernel	Método de selección del hiperplano	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	SMO	0.5385	1	4	3	5	2.44
linear	QP	0.5385	1	4	3	5	2.4749
linear	LS	0.5385	1	4	3	5	1.8743
quadratic	SMO	0.3846	0	5	0	8	1.9756
quadratic	QP	0.6154	5	0	8	0	1.843
quadratic	LS	0.3846	0	5	0	8	1.8881
polynomial	SMO	0.3846	1	4	1	7	2.3477
polynomial	QP	0.6154	5	0	8	0	1.8212
polynomial	LS	0.3846	0	5	0	8	1.8902
rbf	SMO	0.3846	0	5	0	8	3.1629
rbf	QP	0.3846	0	5	0	8	2.9068
rbf	LS	0.3846	0	5	0	8	2.1927
mlp	SMO	0.5385	2	3	4	4	2.5577
mlp	QP	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
mlp	LS	0.3077	5	0	4	4	2.3849

Tabla 42: Resultados con SVM sobre "C\_BDRA\_T2".

Kernel	Método de selección del hiperplano	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	SMO	0.3846	1	4	1	7	2.1718
linear	QP	0.3846	1	4	1	7	2.1418
linear	LS	0.3846	1	4	1	7	1.6646
quadratic	SMO	0.3846	0	5	0	8	1.6541
quadratic	QP	0.6154	5	0	8	0	1.6808
quadratic	LS	0.3846	0	5	0	8	1.6823
polynomial	SMO	0.3846	0	5	0	8	1.678
polynomial	QP	0.6154	5	0	8	0	1.6969
polynomial	LS	0.3846	0	5	0	8	1.7324
rbf	SMO	0.3846	0	5	0	8	2.4774
rbf	QP	0.3846	0	5	0	8	2.4335
rbf	LS	0.3846	0	5	0	8	1.9916
mlp	SMO	0.3846	5	0	5	3	1.9737
mlp	QP	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
mlp	LS	0.3077	4	1	3	5	1.6776

Tabla 43: Resultados con RNA sobre "C\_BD\_DW".

Función	Neuronas en Capa oculta	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
trainr	5	0.375	5	3	3	5	455.8663
trainr	20	0.625	4	4	6	2	452.8672
trainb	5	0.6875	3	5	6	2	22.2268
trainb	20	0.3125	7	1	4	4	7.1297
traingd	5	0.5625	3	5	4	4	8.7904
traingd	20	0.5	4	4	4	4	7.1642

Tabla 44: Resultados con RNA sobre "C\_BDA\_DW".

Función	Neuronas en Capa oculta	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
trainr	5	0.5625	4	4	5	3	450.7893
trainr	20	0.5625	4	4	5	3	451.6521
trainb	5	0.4375	5	3	4	4	17.3366
trainb	20	0.375	5	3	3	5	18.1934
traingd	5	0.4375	5	3	4	4	6.6371
traingd	20	0.5	2	6	2	6	4.2731

Tabla 45: Resultados con RNA sobre "C\_BDAR\_DW".

Función	Neuronas en Capa oculta	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
trainr	5	0.5	4	4	4	4	2846.7564
trainr	20	0.5625	2	6	3	5	452.6785
trainb	5	0.25	7	1	3	5	14.7744
trainb	20	0.4375	3	5	2	6	11.8846
traingd	5	0.625	2	6	4	4	7.3344
traingd	20	0.5	2	6	2	6	5.0449

Tabla 46: Resultados con RNA sobre "C\_BDR\_DW".

Función	Neuronas en Capa oculta	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
trainr	5	0.5	4	4	4	4	875.9873
trainr	20	0.5625	3	5	4	4	451.8722
trainb	5	0.625	3	5	5	3	17.3303
trainb	20	0.5625	5	3	6	2	4.1252
traingd	5	0.5625	3	5	4	4	8.699
traingd	20	0.625	4	4	6	2	5.8943

Tabla 47: Resultados con RNA sobre "C\_BDRA\_DW".

Función	Neuronas en	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
---------	-------------	-------	---------------------	--	--	--	--------

	Capa oculta		[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
trainr	5	0.5625	3	5	4	4	450.5998
trainr	20	0.75	3	5	7	1	2247.693
trainb	5	0.5625	4	4	5	3	21.1575
trainb	20	0.5625	4	4	5	3	6.4151
traingd	5	0.5	5	3	5	3	5.6764
traingd	20	0.4375	5	3	4	4	4.7519

Tabla 48: Resultados con RNA sobre "C\_BD\_T2".

Función	Neuronas en Capa oculta	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
trainr	5	0.3077	3	2	2	6	337.9454
trainr	20	0.3077	3	2	2	6	338.5591
trainb	5	0.4615	1	4	2	6	19.7553
trainb	20	0.4615	2	3	3	5	8.1002
traingd	5	0.4615	0	5	1	7	6.8787
traingd	20	0.6923	1	4	5	3	3.6449

Tabla 49: Resultados con RNA sobre "C\_BDA\_T2".

Función	Neuronas en Capa oculta	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
trainr	5	0.3077	3	2	2	6	339.025
trainr	20	0.6154	1	4	4	4	337.8444
trainb	5	0.5385	2	3	4	4	14.8263
trainb	20	0.3846	2	3	2	6	10.5658
traingd	5	0.4615	2	3	3	5	9.001
traingd	20	0.3846	1	4	1	7	5.6463

Tabla 50: Resultados con RNA sobre "C\_BDAR\_T2".

Función	Neuronas en Capa oculta	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
trainr	5	0.4615	3	2	4	4	314.6266
trainr	20	0.7692	1	4	6	2	338.0491
trainb	5	0.3077	4	1	3	5	9.6958
trainb	20	0.3846	3	2	3	5	6.3234
traingd	5	0.6923	1	4	5	3	6.1926
traingd	20	0.1538	4	1	1	7	5.3417

Tabla 51: Resultados con RNA sobre "C\_BDR\_T2".

Función	Neuronas en Capa oculta	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	

trainr	5	0.3846	4	1	4	4	337.5242
trainr	20	0.5385	2	3	4	4	337.8792
trainb	5	0.4615	3	2	4	4	12.9119
trainb	20	0.5385	0	5	2	6	10.9588
traingd	5	0.5385	1	4	3	5	3.8209
traingd	20	0.6923	2	3	6	2	3.4273

Tabla 52: Resultados con RNA sobre "C\_BDRA\_T2".

Función	Neuronas en Capa oculta	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1, 1]	[2, 1]	[1, 2]	[2, 2]	
trainr	5	0.6154	1	4	4	4	337.5592
trainr	20	0.3077	4	1	3	5	338.2696
trainb	5	0.5385	2	3	4	4	8.0201
trainb	20	0.3077	2	3	1	7	17.3318
traingd	5	0.6923	0	5	4	4	5.7863
traingd	20	0.3846	3	2	3	5	3.7947

Tabla 53: Resultados con DA sobre "C\_BD\_DW".

Funciones	Num de características	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1, 1]	[2, 1]	[1, 2]	[2, 2]	
linear	3	0.6923	0	5	4	4	0.2595
linear	15	0.3077	1	4	0	8	0.3188
quadratic	2	4.62E-01	3	2	4	4	4.38E-01
quadratic	3	4.62E-01	2	3	3	5	3.06E-01

Tabla 54: Resultados con DA sobre "C\_BDA\_DW".

Funciones	Num de características	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1, 1]	[2, 1]	[1, 2]	[2, 2]	
linear	3	0.3846	2	3	2	6	0.344
linear	15	0.3077	1	4	0	8	0.2376
quadratic	2	3.08E-01	4	1	3	5	3.75E-01
quadratic	3	6.15E-01	1	4	4	4	2.71E-01

Tabla 55: Resultados con DA sobre "C\_BDAR\_DW".

Funciones	Num de características	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1, 1]	[2, 1]	[1, 2]	[2, 2]	
linear	3	0.4615	2	3	3	5	0.2531

linear	15	0.2308	2	3	0	8	0.2861
quadratic	2	3.85E-01	3	2	3	5	4.08E-01
quadratic	3	4.62E-01	1	4	2	6	3.61E-01

Tabla 56: Resultados con DA sobre "C\_BDR\_DW".

Funciones	Num de características	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	3	0.7692	0	5	5	3	0.2787
linear	15	0.2308	2	3	0	8	0.2893
quadratic	2	3.85E-01	3	2	3	5	4.54E-01
quadratic	3	4.62E-01	1	4	2	6	3.44E-01

Tabla 57: Resultados con DA sobre "C\_BDRA\_DW".

Funciones	Num de características	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	3	0.3077	3	2	2	6	0.334
linear	15	0.2308	2	3	0	8	0.2668
quadratic	2	5.38E-01	2	3	4	4	3.12E-01
quadratic	3	4.62E-01	1	4	2	6	3.63E-01

Tabla 58: Resultados con DA sobre "C\_BD\_T2".

Funciones	Num de características	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	3	0.3846	1	4	1	7	0.3132
linear	15	0.3077	2	3	1	7	0.2764
quadratic	2	3.85E-01	1	4	1	7	2.75E-01
quadratic	3	4.62E-01	0	5	1	7	2.99E-01

Tabla 59: Resultados con DA sobre "C\_BDA\_T2".

Funciones	Num de características	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1 , 1]	[2 , 1]	[1 , 2]	[2 , 2]	
linear	3	0.5385	0	5	2	6	0.411
linear	15	0.3077	2	3	1	7	0.2417



quadratic	2	3.85E-01	1	4	1	7	3.69E-01
quadratic	3	4.62E-01	0	5	1	7	3.88E-01

Tabla 60: Resultados con DA sobre "C\_BDAR\_T2".

Funciones	Num de características	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1, 1]	[2, 1]	[1, 2]	[2, 2]	
linear	3	0.4615	1	4	2	6	0.2973
linear	15	0.3077	2	3	1	7	0.2814
quadratic	2	4.62E-01	2	3	3	5	2.82E-01
quadratic	3	3.08E-01	2	3	1	7	3.46E-01

Tabla 61: Resultados con DA sobre "C\_BDR\_T2".

Funciones	Num de características	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1, 1]	[2, 1]	[1, 2]	[2, 2]	
linear	3	0.4615	1	4	2	6	0.2807
linear	15	0.3077	2	3	1	7	0.3115
quadratic	2	4.62E-01	2	3	3	5	2.69E-01
quadratic	3	4.62E-01	1	4	2	6	2.70E-01

Tabla 62: Resultados con DA sobre "C\_BDRA\_T2".

Funciones	Num de características	Error	Matriz de Confusión				Tiempo
			[1, 1]	[2, 1]	[1, 2]	[2, 2]	
linear	3	0.3077	2	3	1	7	0.323
linear	15	0.3077	2	3	1	7	0.3261
quadratic	2	6.15E-01	1	4	4	4	4.51E-01
quadratic	3	4.62E-01	1	4	2	6	3.71E-01

## ANEXO IV: Códigos relevantes creados

#### ANEXO IV.I Código de la implementación de ACP empleada.

```
function [signals,PC,V] = pcaCov(data)
% PCA1: Perform PCA using covariance.
% data - MxN matrix of input data
% (M dimensions, N trials)
% signals - MxN matrix of projected data
% PC - each column is a PC
% V - Mx1 matrix of variances
[~,N] = size(data);
% subtract off the mean for each dimension
mn = mean(data,2);
data = data - repmat(mn,1,N);
% calculate the covariance matrix
covariance = 1 / (N-1) * data * data';
% find the eigenvectors and eigenvalues
[PC, V] = eig(covariance);
% extract diagonal of matrix as vector
V = diag(V);
% sort the variances in decreasing order
[~, rindices] = sort(-1*V);
V = V(rindices);
PC = PC(:,rindices);
% project the original data set
signals = PC' * data;
end
```

## ANEXO IV.II Código de SVM empleado.

```
1 function [ CR conMat] =svmKernelTestLoo(Patens, val, val2)
2 % Organiza el uso de un clasificador SVM usando 'leave one out', y
3 % configurando el kernel a usar.
4 % Parametros:
5 % Patens (N * (M+1)): Es una base de datos con N observaciones por filas
6 % y M características por columnas, la última columna responde a la clase
7 % val: Es una cadena que indica cual kernel se empleará.
8 % val2: Es una cadena que indica cual método se empleará.
9 % Retornos:
10 % err_rate: Error calculado en la clasificación
11 % conMat: Matriz de confusión de la clasificación
12 %
13 % Gerardo Arturo Peláez Brioso
14 % Madrid, marzo 2013
15
16 %%% Separación de patrones y clases%%
17 FullPatens = Patens (:,1:end-1); % Valores
18 FullClass = Patens(:, end); % Clases
19 % Tomar el número de patrones
20 [m ~] = size(FullPatens);
21 % Se crea un objeto particiones del tipo 'leave one out' y tamaño m
22 c = cvpartition(m,'leaveout');
23 % Se crea un objeto desempeño del clasificador inicializado con las clases.
24 cp = classperf(FullClass);
25 % Repetir las pruebas tantas veces como patrones ('leave one out')
26 for i = 1: m
27 % Extrae los indices de la ejecución
28 indexes = test(c,i);
29 % Crear, entrenar y entregar un clasificador SVM lineal
30 svmStruct = svmtrain(FullPatens(~indexes,:),FullClass(~indexes),'kernel');
31 % Probar/utilizar un clasificador SVM lineal
32 ClassTest = svmclassify(svmStruct,FullPatens(indexes,:));
33 % Actualiza el desempeño general del clasificador segun el actual.
34 classperf(cp,ClassTest,indexes);
35 end
36
37 % Valores retornados
38 % Tasa de error en la clasificación
39 CR = cp.ErrorRate;
40 % Matriz de confusión, sin la fila incluyente
41 conMat = cp.CountingMatrix(1:2,:);
42 end
```

#### ANEXO IV.III Código de RNA empleado.

```
##### Separación de patrones y clases #####
FullPatern = (Patterns (:,1:end-1));    % Valores
FullClass = (Patterns(:, end));        % Clases
% Tomar el número de patrones y la dimensión de estos
[m ~] = size(FullPatern);
% Se crea un objeto particiones del tipo 'leave one out' y tamaño m
c = cvpartition(m,'leaveout');
% Se crea un objeto desempeño del clasificador inicializado con las clases.
cp = classperf(FullClass);

for i = 1: m % realizar el leave-one-out las tantas veces como patrones
    % Extrae los índices de la ejecución del leave-one-out
    indexes = test(c,i);
    % Separa las entradas de entrenamiento
    inputs = FullPatern(~indexes,:);
    % Separa las salidas de entrenamiento
    targets = FullClass(~indexes,:);
    % Separa las entradas de prueba
    inT = FullPatern(indexes,:);
    % Se crea la red neuronal generica, con H neuronas en capa oculta.
    net = patternnet(H, trainFcn);
    % Se aclara que la razón de entrenamiento es 1 (todos los patrones)
    net.divideParam.trainRatio = 1;
    % Se entrena la red: net, con los patrones seleccionados
    [net,~] = train(net,inputs,targets);
    % Calcular la clase asignada al patron de prueba: intT
    testY = net(inT);
    % Ajusta el resultado a los patrones reales (0 1)
    testIndices = round(testY);
    % Actualiza el objeto desempeño del clasificador.
    classperf(cp,testIndices,indexes);
end

% Valores retornados
% Tasa de error en la clasificación
error = cp.ErrorRate;
% Matriz de confución, sin la fila incluyente
conMat = cp.CountingMatrix(1:2,:);
end
```

#### ANEXO IV.IV Código de AD empleado.

```
~~~~~ Separación de patrones y clases~~~~~
% Valores excluidos de los patrones (1 clases... otros a selección)
if SelPar >= n
    error('Parameter: SelPar greather or equal of number of characteristics')
else if SelPar == 0
    finC = n-1;
    else
        finC = SelPar;
    end
end
FullPatern = Paterns (:,1:finC);          % Valores
FullClass = Paterns(:, end);             % Clases

% Se crea un objeto particiones del tipo 'leave one out' y tamaño m
c = cvpartition(m, 'leaveout');
% Se crea un objeto desempeño del clasificador inicializado con las clases.
cp = classperf(FullClass);
% Repetir las pruebas tantas veces como patrones ('leave one out')
for i = 1: m
    % Extrae los índices de la ejecución
    indexes = test(c,i);
    % Crear, entrenar y entregar un clasificador DA
    ldaC = ClassificationDiscriminant.fit( FullPatern(~indexes,:), FullClass)
    % Probar/utilizar un clasificador SVM lineal
    LPredClass = predict( ldaC, FullPatern(indexes,:));
    % Actualiza el desempeño general del clasificador segun el actual.
    classperf( cp, LPredClass, indexes);
end

% Valores retornados
% Tasa de error en la clasificación
CR = cp.ErrorRate;
% Matriz de confución, sin la fila incluyente
conMat = cp.CountingMatrix(1:2,:);
% Parametros de la clasificacion realizada
classParam = ldaC;
end
```

## ANEXO V: Publicaciones y Comunicaciones a Congresos

<b>Título de la publicación:</b>	Frontiers in Neuroenergetics, doi: 10.3389/fnene.2013.00006.
<b>Número y año:</b>	June 2013   Volume 5   Article 6   1
<b>Título del artículo:</b>	Hypothalamic metabolic compartmentation during appetite regulation as revealed by magnetic resonance imaging and spectroscopy methods.
<b>Autores:</b>	Blanca Lizarbe, Ania Benitez, Gerardo A. Peláez Brioso , Manuel Sánchez-Montañés, Pilar López Larrubia, Paloma Ballesteros, Sebastián Cerdán

<b>Denominación del evento:</b>	Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB
<b>Lugar de celebración y año:</b>	Mayo 2014 (Abstract aceptado)
<b>Entidad/grupo organizador:</b>	Sociedad Internacional de Resonancia Magnética en Medicina (ISMRM). Sociedad Europea de Resonancia Magnética en Medicina y Biología (ESMRMB).
<b>Tipo de participación:</b>	Traditional Poster
<b>Título:</b>	An alternative approach for the automatic prediction of therapy response from MRI data sets in small cohorts of experimental High Grade Gliomas.
<b>Autores:</b>	A. Benítez, G. Peláez-Brioso, A.R. Borges, P. López-Larrubia, L. Lago-Fernández, S. Cerdan, M. Sánchez-Montañés.

<b>Denominación del evento:</b>	Congreso de la Sociedad Europea de Resonancia Magnética en Medicina y Biología (ESMRMB)
<b>Lugar de celebración y año:</b>	Octubre 2013.
<b>Entidad/grupo organizador:</b>	Sociedad Europea de Resonancia Magnética en Medicina y Biología (ESMRMB).
<b>Tipo de participación:</b>	Software Exhibition.
<b>Título:</b>	My Therapy Response: A novel software tool to predict the response to antiangiogenic therapy in mouse glioma models.
<b>Autores:</b>	A. Benítez, G. Peláez-Brioso, A.R. Borges, P. López-Larrubia, L. Lago-Fernández, S. Cerdan, M. Sánchez-Montañés.

<b>Denominación del evento:</b>	Congreso de la Sociedad Europea de Resonancia Magnética en Medicina y Biología (ESMRMB)
<b>Lugar de celebración y año:</b>	Octubre 2012
<b>Entidad/grupo organizador:</b>	Sociedad Europea de Resonancia Magnética en Medicina y Biología (ESMRMB).
<b>Tipo de participación:</b>	Software Exhibition.
<b>Título:</b>	A novel software tool to identify appetite disorders.
<b>Autores:</b>	A. Benítez, G. Peláez-Brioso, B. Lizarbe, P. López-Larrubia, S. Cerdán, L. Lago-Fernández, M. Sánchez-Montañés.